



**Francisco Maria Salvador Fagundes Gomes dos Santos**

Licenciatura em Ciências de Engenharia Biomédica

## **Conectividade Efectiva em Epilepsia**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Biomédica

Orientadores: Prof. Alexandre Andrade, Professor Auxiliar, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Doutora Rita Nunes, Investigadora Auxiliar, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Março, 2015**



### **Conectividade Efectiva em Epilepsia**

Copyright © Francisco Maria Salvador Fagundes Gomes dos Santos, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor



A presente dissertação foi redigida segundo o acordo ortográfico (1945).



*Ao meu pai...*





## Agradecimentos

Completada mais uma etapa da minha vida, não poderia deixar de relembrar e agradecer a algumas pessoas pelos mais variados motivos.

Em primeiro lugar aos meus orientadores, Prof. Alexandre Andrade e Rita Nunes, por desde o primeiro dia no IBEB me terem apoiado em todas as dúvidas, obstáculos e desafios que o presente trabalho me proporcionou. A sua constante ajuda, disponibilidade e simpatia ficarão para sempre marcadas na minha pessoa. Um sentido muito obrigado.

Não posso também deixar de agradecer ao Dr. Alberto Leal pelos dados gentilmente cedidos e às suas preciosas sugestões na recta final desta dissertação. Ao João Rodrigues pela ajuda e simpatia que demonstrou para comigo, estendendo também o agradecimento a toda a equipa do IBEB, coordenada pelo Prof. Pedro Almeida, que me acolheu da melhor maneira possível no instituto.

Aos meus colegas de curso Cruz, Zé, Alex, Ticló, Mariana, Rita e Guilherme. Pelos jantares de grupo, pelas sessões de estudo madrugada fora e pelo companheirismo e amizade que estes seis anos proporcionaram. A faculdade tornou-se muito mais fácil convosco ao meu lado.

Aos meus colegas e companheiros de tese no IBEB Débora, Soraia e Loução pela paciência e ajuda dada na recta final da entrega, apresentação e defesa.

Aos meus grandes e velhos amigos João, Daniel, Samuel, Pires e Leonor, porque sei que posso sempre contar com eles seja a que horas for, porque motivo for. As grandes amizades fazem-se sempre de pequenos gestos.

Aos meus amigos de ERASMUS António, Clara, Margarida, Rafa, Chiara, Lella, Matheus e Gabi por terem sido uma autêntica família para mim em Milão durante seis fantásticos meses da minha vida. *Grazie Mille!*

*A te Enri, perché ogni giorno mi dimostri che anche nei momenti meno belli della vita ci sono sempre speranza, gioia ed amore. Sei la persona più gentile e piena d'amore che io abbia mai conosciuto. Ti ringrazio con tutto me stesso per essermi sempre accanto e sostenermi con anima e cuore. Questa tesi è anche un po' tua.*

À minha família, tios, primos e querida madrinha, pelo apoio incondicional durante estes anos, não podendo deixar de fazer uma menção especial à minha avó materna e aos meus avós paternos. O seu carinho, amizade e ajuda no dia-a-dia deixam-me eternamente grato. Foram eles, em grande parte, que me permitiram estudar no estrangeiro e serão sempre uma pedra basilar na minha educação e formação como pessoa.

Ao meu irmão, que seguramente estará a escrever os seus próprios agradecimentos daqui a uns anos, pela amizade, pelas brincadeiras, pelos jogos do nosso Sporting e pelo orgulho de o ver crescer e ter como irmão mais novo.

Por último mas não menos importante, os meus agradecimentos vão para o meu pai e para a minha mãe. O seu amor, carinho e dedicação para fazer de mim uma pessoa melhor e proporcionar-me sempre as melhores condições de vida e estudo, sacrificando o seu bem-estar muitas das vezes, fazem de mim a pessoa mais sortuda do mundo por os ter como pais. O orgulho e o amor que sinto por vós não cabe nesta folha de papel. O meu eterno muito obrigado.

## Resumo

---

A epilepsia é uma das mais comuns patologias que afectam o cérebro humano e caracteriza-se por uma actividade cerebral oscilatória desordenada e excessiva que prejudica gravemente a qualidade de vida do doente.

Com o objectivo de detectar o percurso da actividade cerebral anormal a ressonância magnética, em conjunto com a técnica de electroencefalografia (EEG) têm evoluído no sentido de tornar a identificação do foco epiléptico e respectivas vias de propagação mais clara e fácil para o neurocirurgião.

Esta detecção pode recorrer ao efeito BOLD (do inglês *“Blood Oxygenation Level Dependent”*) para, de forma indirecta, obter um mapa de activação neuronal da zona em estudo contribuindo para uma possível intervenção cirúrgica à área epiléptica. No entanto, para chegar a uma conclusão definitiva sobre este mapa neuronal é necessário ter em conta que diferentes regiões podem apresentar HRFs (do inglês *“Hemodynamic Response Functions”*) diferentes, influenciando o resultado de qualquer análise se este facto não for tido em conta.

Na presente dissertação foi aplicado um método de cálculo de influência causal entre regiões do cérebro humano a dados de epilepsia obtidos através da técnica EEG+fMRI. Foram utilizadas técnicas de conectividade efectiva (causalidade de Granger) usando um pacote de software (PyHRF) para estimar com precisão a HRF da região em estudo e permitir a desconvolução do sinal antes do cálculo de conectividade. Foi demonstrada a utilidade desta contribuição metodológica para a caracterização topográfica e dinâmica de uma crise epiléptica.

**Palavras-Chave:** Epilepsia, EEG+fMRI, Influência Causal, HRF, Conectividade Efectiva.

---



## Abstract

---

Epilepsy is one of the most common pathologies that affect the human brain and can be described as irregular and excessive oscillatory brain activity, which can severely impair the well being of the patient. With the aim of detecting the course of abnormal brain activity, magnetic resonance imaging (MRI) alongside with the use of electroencephalography (EEG), is continuously seeking new methods to simplify the visualization of the epileptic focus and respective propagation paths from the point of view of the neurosurgeon.

This detection can resort to the Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) effect in order to obtain an indirect measure of the neuronal activation map in the area we want to study. The final objective is to contribute to a possible surgery to remove the observed epileptogenic area. However, to reach a final conclusion about this neuronal map, one has to acknowledge the fact that different regions can show different haemodynamic response functions (HRF), hence producing widely different results than the ones expected if differences in the local HRF are not taken into account.

In this work, we applied a causal method to evaluate how different brain regions interact in the case of data acquired using the EEG+fMRI technique on epileptic patients. More precisely, we used effective connectivity techniques (Granger causality) as well as a software package (PyHRF) to make region-based HRF estimations that allow the application of deconvolution before causality computation. It was demonstrated the utility of this approach for the topographical and dynamic characterization of an epileptic seizure.

**Keywords:** Epilepsy, EEG+fMRI, Causality Tests, HRF, Effective Connectivity.

---



# Conteúdo

<b>Lista de Figuras.....</b>	<b>xvii</b>
<b>Lista de Tabelas .....</b>	<b>xxii</b>
<b>Abreviaturas e Acrónimos .....</b>	<b>xxiii</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1. Objectivos.....	3
1.2. Estrutura da Dissertação .....	3
<b>Conceitos Teóricos .....</b>	<b>5</b>
2.1. Epilepsia .....	5
2.1.1. Síndrome de West.....	6
2.2. Electroencefalografia .....	7
2.3. Técnicas de MRI Funcional.....	9
2.3.1. Echo Planar Imaging .....	9
2.3.2. fMRI e o Efeito BOLD.....	10
2.3.3. Função de Resposta Hemodinâmica .....	14
2.4. Desconvolução da Resposta Hemodinâmica.....	16
2.5. Conectividade Efectiva .....	18
2.5.1. Análise da Causalidade de Granger .....	19
<b>Métodos Experimentais .....</b>	<b>23</b>
3.1. PyHRF .....	23
3.2. Algoritmos do PyHRF .....	24
3.2.1. General Linear Model .....	24
3.2.2. Joint-Detection Estimation .....	25

3.3. Instalação do PyHRF .....	26
3.4. Utilização do PyHRF.....	27
3.5. Testes de Funcionalidade do PyHRF .....	31
3.6. Processo de Desconvolução .....	36
3.7. Análise da Conectividade Efectiva .....	39
<b>Resultados Experimentais .....</b>	<b>41</b>
4.1. Descrição Geral do Processo.....	41
4.2. Paciente A.....	43
4.2.1. Contexto Clínico.....	43
4.2.2. Aquisição dos Dados.....	43
4.2.3. Pré-Processamento .....	43
4.2.4. Análise GLM .....	44
4.2.5. Análise PyHRF .....	47
4.2.6. Desconvolução da Resposta Hemodinâmica.....	50
4.2.7. Análise da Conectividade Efectiva .....	51
4.3. Paciente B.....	53
4.3.1. Contexto Clínico.....	53
4.3.2. Aquisição dos Dados.....	53
4.3.3. Pré-Processamento .....	53
4.3.4. Análise GLM .....	54
4.3.5. Análise PyHRF .....	57
4.3.6. Desconvolução da Resposta Hemodinâmica.....	59
4.3.7. Análise da Conectividade Efectiva .....	60
<b>Conclusões e Trabalho Futuro .....</b>	<b>63</b>
5.1. Conclusões dos Resultados Obtidos .....	63
5.2. Trabalho Futuro.....	66
<b>Bibliografia.....</b>	<b>69</b>



# Lista de Figuras

FIGURA 1.1: EVOLUÇÃO DO NÚMERO DE PUBLICAÇÕES SOBRE O TEMA “EEG+FMRI” NA BASE DE DADOS <i>PUBMED</i> AO LONGO DE 13 ANOS. O EIXO DAS ABCISSAS REPRESENTA O ANO DE PUBLICAÇÃO E O DAS ORDENADAS O NÚMERO DE PUBLICAÇÕES [5].....	2
FIGURA 2.1: DISPLASIA CORTICAL FOCAL NO LOBO FRONTAL ESQUERDO REALÇADA PELA SETA A BRANCO E REPRESENTANDO UM EXEMPLO DE UMA EPILEPSIA FOCAL COM UMA ORIGEM BEM DEFINIDA [22].....	6
FIGURA 2.2: SISTEMA INTERNACIONAL 10/20. OS 19 PONTOS DE REFERÊNCIA DIVIDEM O CRÂNIO EM PROPORÇÕES DE 10 OU 20% DE DISTÂNCIA ENTRE SI E INDICAM A POSIÇÃO DO ELÉCTRODO. OS PONTOS À ESQUERDA DA LINHA MÉDIA LONGITUDINAL POSSUEM UM ÍNDICE ÍMPAR, À DIREITA UM ÍNDICE PAR E OS TRÊS QUE SE INCLUEM NESTA LINHA SÃO DESIGNADOS PELO ÍNDICE Z DE ZERO. [30].....	7
FIGURA 2.3: EEG DE UM PACIENTE COM CRISES EPILÉPTICAS TÓNICAS GENERALIZADAS. A SETA A INDICA O LOCAL DE INÍCIO DE UMA CRISE E B ARTEFACTOS DE MOVIMENTO QUE OCORRERAM DURANTE O REGISTO [29].....	8
FIGURA 2.4: SEQUÊNCIA TÍPICA DE UMA AQUISIÇÃO SS-EPI [34]. RF, GSS, GPE, GFE REPRESENTAM, RESPECTIVAMENTE, O PULSO DE RADIOFREQUÊNCIA, O GRADIENTE DE SELECÇÃO DE <i>SLICE</i> , O GRADIENTE DE CODIFICAÇÃO DE FASE E O GRADIENTE DE CODIFICAÇÃO DE FREQUÊNCIA. O SINAL ESTÁ REPRESENTADO NA ÚLTIMA LINHA TEMPORAL.....	10
FIGURA 2.5: ESQUEMA ILUSTRATIVO DO EFEITO BOLD NO ESTADO ACTIVO, ONDE O QUOCIENTE ENTRE DESOXIHEMOGLOBINA E OXIHEMOGLOBINA BAIXA PERMITINDO ASSIM UM AUMENTO DO VALOR DE $T_2^*$ NO LOCAL [34].....	11
FIGURA 2.6: ESQUEMA SIMPLIFICADO DA CRIAÇÃO DE UM SINAL BOLD. UM ESTÍMULO PROVOCA UMA RESPOSTA NEURONAL, QUE POR SUA VEZ FAZ AUMENTAR DRASTICAMENTE O CBF, LIGEIRAMENTE O CMRO2 E MODERADAMENTE O CBV. OS DOIS PRIMEIROS VÃO INFLUENCIAR DIRECTAMENTE A FRACÇÃO DE EXTRACÇÃO DE OXIGÉNIO LOCAL (“ <i>OXYGEN EXTRACTION FRACTION</i> ” - OEF), ORIGINANDO POR FIM O SINAL BOLD [33].	12
FIGURA 2.7: IMAGEM ANATÓMICA (A) E IMAGEM DO MAPA DE ACTIVACÃO CEREBRAL (B). AS ZONAS A BRANCO E VERMELHO EM (B) APRESENTAM-SE COMO AS DE INTENSIDADE MÁXIMA [43].....	13
FIGURA 2.8: HRF CANÓNICA PARA UM ESTÍMULO ÚNICO. NAS ABCISSAS TEMOS O TEMPO DE REACÇÃO AO ESTÍMULO, EM INGLÊS “ <i>PERISTIMULUS TIME</i> ”- PST, E NO EIXO DAS ORDENADAS A PERCENTAGEM DE VARIAÇÃO DE UM CERTO SINAL BOLD. EM SEGUNDO PLANO PODEMOS OBSERVAR O GRÁFICO DA DENSIDADE ESPECTRAL PARA A HRF CANÓNICA EM FREQUÊNCIAS ENTRE 0 E 0,25 Hz [46].....	14

FIGURA 2.9: CONVOLUÇÃO LINEAR DE UMA HRF CANÓNICA PARA DOIS TIPOS DE EVENTOS: UM ALEATÓRIO (A) E OUTRO APRESENTADO POR ÉPOCAS DE ACTIVIDADE NEURONAL COM DURAÇÃO CRESCENTE (B) [46].....	16
FIGURA 2.10: DINÂMICA DO PROCESSO DE DESCONVOLUÇÃO DE UM SINAL BOLD. A AZUL ESTÁ REPRESENTADO O SINAL $m(t)$ E A VERMELHO A DESCONVOLUÇÃO $s'(t)$ RESPECTIVA UTILIZANDO UMA DADA HRF. OS PONTOS, DE CORES CORRESPONDENTES, REPRESENTAM A POSIÇÃO TEMPORAL DOS PICOS. É POSSÍVEL VERIFICAR QUE O PROCESSO DE DESCONVOLUÇÃO ANTECIPOU A POSIÇÃO DOS PICOS DO SINAL TENDO EM CONTA A FUNÇÃO DE RESPOSTA HEMODINÂMICA INTRÍNSECA [49]. .....	17
FIGURA 2.11: ESQUEMA REPRESENTATIVO DA IDEIA DE CAUSALIDADE DE GRANGER. DADAS DUAS SÉRIES TEMPORAIS $X$ E $Y$ , SE AO INCLUIR VALORES ANTERIORES DE $Y(t-n)$ MELHORAMOS A PREDIÇÃO DE VALORES FUTUROS DE $X(t)$ , PODEMOS DIZER ENTÃO QUE $Y$ TEM UMA INFLUÊNCIA CAUSAL EM $X$ . .....	19
FIGURA 2.12: MATRIZ OBTIDA POR GCA PARA UM PACIENTE DE 2 ANOS COM ESPASMOS EPILEPTICOS. AS COLUNAS REPRESENTAM A INFORMAÇÃO GERADA E AS LINHAS A INFORMAÇÃO RECEBIDA PELAS 7 REGIÕES DEFINIDAS ANATOMICAMENTE [20]. .....	21
FIGURA 3.1: ESQUEMA ILUSTRATIVO SIMPLIFICADO DO MODELO GLM NA PRESENÇA DE DUAS CONDIÇÕES (AZUL E AMARELO). PARA UM DADO ESTÍMULO NUM CERTO VOXEL, A SEQUÊNCIA DE ESTÍMULOS PRESENTE É CONVOLUÍDA POR UMA HRF CANÓNICA FIXA RESULTANDO NUM REGRESSOR QUE SERÁ MULTIPLICADO POR UM FACTOR DESCONHECIDO $\beta_{jm}$ E DEPOIS SOMADO COM OS RESTANTES REGRESSORES PARA FORMAR O SINAL RESULTANTE $s_j$ [21]. .....	25
FIGURA 3.2: ESQUEMA ILUSTRATIVO SIMPLIFICADO DO MODELO JDE NA PRESENÇA DE 2 CONDIÇÕES. PARA UM DADO VOXEL NUMA PARCELA $P_i$ DO CÉREBRO TEMOS QUE O SINAL RESULTANTE $s_j$ É OBTIDO ATRAVÉS DA MULTIPLICAÇÃO DOS NÍVEIS DE RESPOSTA $ajm$ PELA SEQUÊNCIA DE ESTÍMULOS INTRODUZIDA, SENDO ESTE RESULTADO DEPOIS CONVOLUÍDO COM UMA HRF ESPACIALMENTE INVARIANTE DESCONHECIDA <i>A PRIORI</i> [21]. .....	26
FIGURA 3.3: ESQUEMA ILUSTRATIVO DAS DEPENDÊNCIAS OBRIGATÓRIAS PARA A INSTALAÇÃO DO PyHRF.....	27
FIGURA 3.4: LISTA DE COMANDOS DISPONÍVEIS NO PyHRF. SUBLINHADAS A VERMELHO ESTÃO AS FUNÇÕES MAIS UTILIZADAS E, CONSEQUENTEMENTE, MAIS IMPORTANTES NO ÂMBITO DESTA DISSERTAÇÃO. ....	28
FIGURA 3.5: ASPECTO GERAL DA EDIÇÃO DE UM FICHEIRO .XML ATRAVÉS DO COMANDO “ <i>pyhrf_xmledit</i> ”. OS INPUTS “ <i>BOLD_FILE</i> ” E “ <i>MASK_FILE</i> ” SÃO INDICADOS PELO RESPECTIVO DIRECTÓRIO ONDE SE ENCONTRAM. ....	29
FIGURA 3.6: O PyHRF DEPENDENDO DO NÍVEL DE VERBOSIDADE DESEJADO, DE 0 (SEM FEEDBACK AO UTILIZADOR) A 6 (UTILIZADO PARA <i>DEBUG</i> ), INFORMA DURANTE O PROCESSO DE ANÁLISE AS CARACTERÍSTICAS DO <i>DATASET</i> . NESTE CASO, O FICHEIRO BOLD POSSUI 354,9 s DE INFORMAÇÃO, SENDO ANALISADOS OS INTERVALOS (12,13) e (95,131) s DA ROI INDICADA PELO VALOR DE INTENSIDADE 4, IGNORANDO O BACKGROUND (0). .....	30
FIGURA 3.7: COMPARAÇÃO ENTRE A HRF RESULTANTE DE UMA ANÁLISE NO PyHRF A UMA REGIÃO DO CÉREBRO ANTERIORMENTE PARCELADA (AZUL) E A HRF CANÓNICA (VERMELHO) UTILIZANDO O PROGRAMA MATLAB PARA A SUA VISUALIZAÇÃO.....	31
FIGURA 3.8: PARÂMETROS UTILIZADOS PARA A SIMULAÇÃO 1 NA SECÇÃO “ <i>PULSE SEQUENCE</i> ” COM O INTUITO DE AVERIGUAR A TOTAL FUNCIONALIDADE DO PyHRF. ....	32
FIGURA 3.9: SEQUÊNCIA DE ACTIVAÇÃO ESCOLHIDA PARA A SIMULAÇÃO 1. NO EIXO DAS ABCISSAS ESTÁ REPRESENTADO O TEMPO (s) E NAS ORDENADAS A MAGNITUDE.....	33
FIGURA 3.10: HRF RESULTANTE DA SIMULAÇÃO NOS INTERVALOS DA ZONA DE ACTIVAÇÃO (0,30)-(60,90) s (ESQUERDA) E FORA DA ZONA DE ACTIVAÇÃO (30,60)-(90,120) s (DIREITA). A FORMA DA HRF NA ZONA DE ACTIVAÇÃO ASSEMELHA-SE À SUA FORMA CANÓNICA TAL COMO ESPERADO ENQUANTO QUE FORA DESTA ZONA DIFERE COMPLETAMENTE. ....	33

FIGURA 3.11: COMPARAÇÃO ENTRE A HRF RESULTANTE DA SIMULAÇÃO 2 DENTRO DA ZONA DE ACTIVACÃO (12,13)-(95,131) $s$ (AZUL) E FORA DESTA (PRETA). É POSSÍVEL VERIFICAR QUE A HRF NO INTERVALO DEFINIDO COMO ICTAL ASSEMELHA-SE À SUA FORMA CANÓNICA (VERMELHA) ENQUANTO QUE FORA DA ZONA CONSIDERADA ICTAL (INTERVALO INTERICTAL) APRESENTA UMA FORMA BASTANTE IRREGULAR. ....	34
FIGURA 3.12: GRÁFICO DAS HRF RESULTANTES DA SIMULAÇÃO 3. É POSSÍVEL VERIFICAR QUE AS HRF PARA 25 (CÍANO) E 32 (LILÁS) $s$ SÃO AS QUE MAIS SE APROXIMAM DA VERSÃO CANÓNICA UTILIZADA PARA GERAR A SÉRIE TEMPORAL. ....	35
FIGURA 3.13: SINAL UTILIZADO PARA AVERIGUAR A TOTAL FUNCIONALIDADE DO <i>SCRIPT</i> PARA A DESCONVOLUÇÃO HEMODINÂMICA, COMPOSTO POR 170 VOLUMES E DOIS ESTÍMULOS BEM DEFINIDOS NOS VOLUMES (6,7) E (46,63). ....	36
FIGURA 3.14: COMPARAÇÃO ENTRE OS SINAIS $s(t)$ (VERDE), $m(t)$ (VERMELHO) E $s'(t)$ (AZUL) UTILIZANDO O <i>SCRIPT</i> DE TESTE E COM $noise=0,001$ . É POSSÍVEL VERIFICAR QUE $s'(t)$ RECUPEROU A POSIÇÃO TEMPORAL DOS PICOS DE $s(t)$ APRESENTANDO UMA RSR APROXIMADA DE 48 DB. ....	37
FIGURA 3.15: COMPARAÇÃO ENTRE OS SINAIS $s(t)$ (VERDE), $m(t)$ (VERMELHO) E $s'(t)$ (AZUL) DESTA VEZ UM $noise=0,01$ . É POSSÍVEL VERIFICAR QUE $s'(t)$ RECUPEROU A POSIÇÃO TEMPORAL DOS PICOS DE $s(t)$ EMBORA COM ALGUM RUÍDO PRESENTE E APRESENTANDO UMA RSR APROXIMADA DE 29 DB. ....	38
FIGURA 3.16: COMPARAÇÃO ENTRE OS SINAIS $s(t)$ (VERDE), $m(t)$ (VERMELHO) E $s'(t)$ (AZUL) COM $noise=0,1$ . VEMOS QUE $s'(t)$ RECUPEROU PARCIALMENTE A POSIÇÃO TEMPORAL DOS PICOS DE $s(t)$ MAS DIFERE BASTANTE EM TERMOS DE AMPLITUDE DO SINAL $s(t)$ , APRESENTANDO UMA RSR APROXIMADA DE 10 DB. ....	38
FIGURA 3.17: ANÁLISE PDC A VINTE REGIÕES CARACTERIZADAS PELAS SUAS SÉRIES TEMPORAIS RESULTANTES COMO DEMONSTRAÇÃO PARA A <i>TOOLBOX</i> GCTOOLS. AS LINHAS DA MATRIZ REPRESENTAM A INFORMAÇÃO RECEBIDA E AS COLUNAS A INFORMAÇÃO GERADA. PODEMOS, POR EXEMPLO, OBSERVAR QUE A REGIÃO 1 TEM UMA FORTE RELAÇÃO DE CAUSALIDADE COM AS REGIÕES 2 E 4 [76]. ....	40
FIGURA 4.1: ESQUEMA DO PROCESSO DE ANÁLISE DOS DADOS DA PRESENTE DISSERTAÇÃO. OS DADOS SÃO PREVIAMENTE ANALISADOS UTILIZANDO O EEGLABS, DEMARCANDO COM AJUDA MÉDICA PROFISSIONAL AS ZONAS ICTAIS. EM SEGUIDA, OS DADOS SÃO PRÉ-PROCESSADOS PARA UMA ANÁLISE GLM COM HRF CANÓNICA. O OBJECTIVO SERÁ A CRIAÇÃO DE ROIS EM REGIÕES ACTIVADAS PARA, EM SEGUIDA, CALCULAR A RESPECTIVA HRF UTILIZANDO O PYHRF. AS SÉRIES TEMPORAIS DE CADA ROI SÃO DEPOIS DESCONVOLUÍDAS E UTILIZADAS NO CÁLCULO DA MATRIZ DE CONECTIVIDADE EFECTIVA ATRAVÉS DO GCTOOLS. ....	42
FIGURA 4.1: PRIMEIRO INTERVALO ICTAL DO PACIENTE A DEMONSTRANDO A EXISTÊNCIA DE ONDAS DE PADRÃO IRREGULAR E COM AMPLITUDES SUPERIORES AO PLANO DE FUNDO GERAL. O EIXO DAS ABCISSAS CORRESPONDE AO TEMPO (S) E O DAS ORDENADAS A CADA CANAL EEG ANALISADO (37 NO TOTAL). AS IMAGENS BOLD FORAM ADQUIRIDAS A PARTIR DO PRIMEIRO SEGUNDO DE GRAVAÇÃO EEG. ....	44
FIGURA 4.2: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERÍODO DE ACTIVIDADE ICTAL NO PACIENTE A NOS VOLUMES (6,7) E (46,63) UTILIZADA COMO CONDIÇÃO NA ANÁLISE GLM EFECTUADA. ....	45
FIGURA 4.3: ANÁLISE GLM REALIZADA NO PACOTE DE SOFTWARE SPM8 PARA O PACIENTE A. A MATRIZ $CONTRAST(s)$ , REPRESENTA O $T$ -CONTRAST UTILIZADO (COM $pvalue = 0,001$ <i>UNCORRECTED</i> ) E A MATRIZ $DESIGN$ , POSSUI NO EIXO DAS ABCISSAS A HRF CANÓNICA, AS SUAS DERIVADAS (TEMPO E DISPERSÃO) E OS SEIS REGRESSORES DE MOVIMENTO (TRÊS REPRESENTANDO AS DIMENSÕES DA TRANSLAÇÃO E TRÊS OUTRAS OS RESPECTIVOS EIXOS DE ROTAÇÃO), RESPECTIVAMENTE. A ÚLTIMA COLUNA CORRESPONDE À MÉDIA. NO EIXO DAS ORDENADAS TEMOS OS INSTANTES DA AQUISIÇÃO (169). ....	46
FIGURA 4.4: ZONAS CEREBRAIS ACTIVADAS PELA ANÁLISE GLM REALIZADA AO PACIENTE A. É POSSÍVEL OBSERVAR A PRESENÇA DE CINCO GRANDES REGIÕES (AMARELO) ACTIVADAS NO PERÍODO DESIGNADO COMO ICTAL. FOI UTILIZADO UM $T$ -CONTRAST POSITIVO COM UM $pvalue = 0,001$ <i>UNCORRECTED</i> . ....	46

FIGURA 4.5: ASPECTO GERAL DO FICHEIRO .XML UTILIZADO PARA O CÁLCULO DAS ROIS EM ANÁLISE (NESTE CASO PARA A REGIÃO LATFC). O FICHEIRO BOLD (3D+TEMPO) UTILIZADO NO CAMPO “BOLD_FILE” É O RESULTADO FINAL DO PRÉ-PROCESSAMENTO ANTERIORMENTE EFECTUADO. O CAMPO “MASK_FILE” REFERE-SE À ROI (FICHEIRO 3D) EM ANÁLISE E OS CAMPOS “ONSETS” E “DURATIONS” EXPLICITAM OS INTERVALOS DE TEMPO DA CRISE EPILEPTICA (12,13) E (95,131) s. ....	48
FIGURA 4.6: GRÁFICO DAS SEIS HRFs CALCULADAS COM O PyHRF, INCLUINDO TAMBÉM A CANÓNICA PARA REFERÊNCIA. É POSSÍVEL OBSERVAR QUE EMBORA RFP NÃO APRESENTE UM PICO BEM DEFINIDO, TODAS AS RESTANTES HRF APRESENTAM UM PICO DEFINIDO E SEMELHANTE AO APRESENTADO PELA CANÓNICA MAS DIVERGENTE NO VALOR DE TEMPO-PARA-PICO. DE REFERIR TAMBÉM A PRESENÇA DE UM SEGUNDO PICO (EXCEPTUANDO EM LAPHG) A PARTIR DOS 15 s, PARA O QUAL NÃO EXISTE UMA EXPLICAÇÃO ÓBVIA. ....	49
FIGURA 4.7: HRFs PARA AS REGIÕES LAPHG (CÍANO), LCB (VERDE) E RPTFC (MAGENTA). AS TRÊS HRFs REVELARAM UM COMPORTAMENTO PRÓXIMO AO DA CANÓNICA (PRETO). ....	49
FIGURA 4.8: COMPARAÇÃO ENTRE A SÉRIE TEMPORAL DESCONVOLUÍDA COM A HRF ESPECÍFICA E CALCULADA NO PyHRF (PRETO) E COM A CANÓNICA (VERMELHO) AO LONGO DOS VOLUMES ADQUIRIDOS. O SINAL BOLD (CÍANO) É TAMBÉM APRESENTADO NA ILUSTRAÇÃO. ....	50
FIGURA 4.9: MATRIZ DE CONECTIVIDADE EFECTIVA UTILIZANDO O REGRESSOR PDC DO PACIENTE A COM AS SÉRIES TEMPORAIS DAS SEIS REGIÕES INCORPORANDO UMA HRF ESPECÍFICA. AS COLUNAS REPRESENTAM A INFORMAÇÃO “PROVENIENTE DE” E AS LINHAS A INFORMAÇÃO “EM DIRECÇÃO A”. ....	51
FIGURA 4.10: MATRIZ DE CONECTIVIDADE EFECTIVA DO PACIENTE A UTILIZANDO O REGRESSOR PDC COM AS SÉRIES TEMPORAIS DAS SEIS REGIÕES INCORPORANDO EM TODAS A HRF CANÓNICA. AS COLUNAS REPRESENTAM A INFORMAÇÃO “PROVENIENTE DE” E AS LINHAS A INFORMAÇÃO “EM DIRECÇÃO A”. ....	52
FIGURA 4.11: INTERVALO ICTAL DO PACIENTE B NA ÚLTIMA SESSÃO DE AQUISIÇÃO. O REGISTO EEG COMEÇOU ANTES DA AQUISIÇÃO DAS IMAGENS BOLD. É POSSÍVEL OBSERVAR QUE A PARTIR DO SEGUNDO 542 , EXISTE UM AUMENTO DE AMPLITUDE DAS ONDAS EEG. O EIXO DAS ABCISSAS CORRESPONDE AO TEMPO (s) E O DAS ORDENADAS A UMA PARTE DOS CANAIS EEG ANALISADOS (34 NO TOTAL). ....	54
FIGURA 4.12: REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DO PERÍODO DE ACTIVIDADE ICTAL NO PACIENTE B AO LONGO DOS 240 VOLUMES ADQUIRIDOS E PRESENTE NO INTERVALO (214,219).....	54
FIGURA 4.13: ANÁLISE GLM REALIZADA NO PACOTE DE SOFTWARE FSL PARA O PACIENTE B. AS DUAS PRIMEIRAS COLUNAS REPRESENTAM A HRF CANÓNICA E A SUA DERIVADA TEMPORAL CONVOLUÍDAS COM O PERÍODO ICTAL, RESPECTIVAMENTE. AS RESTANTES SEIS COLUNAS REPRESENTAM OS REGRESSORES DE MOVIMENTO CALCULADOS NO PRÉ-PROCESSAMENTO DOS VOLUMES. OS DOIS <i>T-CONTRASTS</i> PARA AS REGIÕES ACTIVADAS (1) E INACTIVADAS (-1) ENCONTRAM-SE EM C1 E C2, RESPECTIVAMENTE. FOI UTILIZADO UM <i>PVALUE</i> = 0,05 <i>CORRECTED</i> PARA $Z > 2,3$ . ....	55
FIGURA 4.14: ANÁLISE GLM DO PACIENTE B COM UM <i>PVALUE</i> = 0,05 <i>CORRECTED</i> PARA $Z > 2,3$ . AS REGIÕES DE CORES AMARELA E LARANJA CORRESPONDEM A ÁREAS ACTIVADAS ENQUANTO QUE AS REGIÕES AZUL, CASTANHA E CREME PERTENCEM A CLUSTERS INACTIVADOS PELA CRISE ICTAL. ....	56
FIGURA 4.15: ANÁLISE GLM PARA O PACIENTE B ONDE É CLARAMENTE VISÍVEL UMA ASSIMETRIA ENTRE OS DOIS HEMISFÉRIOS, SENDO O HEMISFÉRIO ESQUERDO PREDOMINANTE. AS REGIÕES ACTIVADAS APRESENTAM-SE A VERMELHO E A AZUL AS REGIÕES INACTIVADAS. FOI UTILIZADO UM <i>PVALUE</i> = 0,05 <i>CORRECTED</i> PARA $Z > 2,3$ . ....	56
FIGURA 4.16: FICHEIRO .XML UTILIZADO PARA O CÁLCULO DAS ROIS EM ANÁLISE (NESTE CASO PARA A REGIÃO THAL). O FICHEIRO BOLD (3D+TEMPO) UTILIZADO NO CAMPO “BOLD_FILE” É O RESULTADO FINAL DO PRÉ-PROCESSAMENTO ANTERIORMENTE EFECTUADO. O CAMPO “MASK_FILE” REFERE-SE À ROI (FICHEIRO 3D) EM ANÁLISE E OS CAMPOS “ONSETS” E “DURATIONS” À CRISE ICTAL, NESTE CASO NO PERÍODO DE 535 A 547,5 s.58	

FIGURA 4.17: GRÁFICO DE CINCO PRIMEIRAS DAS HRFs RESULTANTES DA ANÁLISE JDE NO PyHRF EM FUNÇÃO DO TEMPO (S). A PRETO ESTÁ REPRESENTADA A CANÓNICA. ....	58
FIGURA 4.18: GRÁFICO DAS ULTIMAS SEIS HRFs ESPECÍFICAS RESULTANTES DA ANÁLISE GLM PARA O PACIENTE B. A CURVA A PRETO REPRESENTA A CANÓNICA. ....	59
FIGURA 4.19: COMPARAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DA DESCONVOLUÇÃO DA SÉRIE TEMPORAL PARA A HRF ESPECÍFICA DA REGIÃO THAL (PRETO) E UTILIZANDO A CANÓNICA (VERMELHO). A CÍANO ESTÁ REPRESENTADO O SINAL BOLD ( $M(T)$ ) RESPECTIVO. É NOTÓRIA A PRESENÇA DE UM PICO NO INTERVALO DE TEMPO ICTAL (VOLUMES 214 A 219). ....	60
FIGURA 4.20: MATRIZ DE CONECTIVIDADE EFECTIVA UTILIZANDO O REGRESSOR PDC PARA O PACIENTE B E A DESCONVOLUÇÃO DE GLOVER PARA INCLUIR EM CADA SÉRIE TEMPORAL UMA HRF ESPECÍFICA. AS COLUNAS REPRESENTAM A INFORMAÇÃO “PROVENIENTE DE” E AS LINHAS A INFORMAÇÃO “EM DIRECÇÃO A”. ....	61
FIGURA 4.21: MATRIZ DE CONECTIVIDADE EFECTIVA PARA O PACIENTE B UTILIZANDO O REGRESSOR PDC E A CANÓNICA NO PROCESSO DE DESCONVOLUÇÃO. ....	62

# Lista de Tabelas

<b>TABELA 3.1:</b> DADOS OBTIDOS NA SIMULAÇÃO 3 PARA CADA HRF, COMPARANDO OS MESMOS COM OS VALORES DA HRF CANÓNICA. FORAM CALCULADOS OS VALORES PARA A $\Delta PICO$ , O TEMPO PARA O PICO, A $\Delta TEMPO P/PICO$ , A FWHM, A $\Delta FWHM$ E A NORMA DOS RESÍDUOS. $\Delta$ É A DIFERENÇA ENTRE O VALOR DA CANÓNICA E O DA RESPECTIVA HRF.....	35
<b>TABELA 4.1:</b> DADOS RELATIVOS À AQUISIÇÃO FMRI DO PACIENTE A. ....	43
<b>TABELA 4.2:</b> DADOS RELATIVOS À AQUISIÇÃO FMRI DO PACIENTE B.....	53

## Abreviaturas e Acrónimos

BET	<i>Brain Extraction Tool</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
CBF	<i>Cerebral Blood Flow</i>
CBV	<i>Cerebral Blood Volume</i>
CMRO <sub>2</sub>	<i>Cerebral Metabolic Rate of O<sub>2</sub></i>
DCM	<i>Dynamic Causal Model</i>
DTF	Transformada de Fourier Directa
EEG	Electroencefalografia
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i>
$f_a$	Frequência de Amostragem
FIR	<i>Finite Impulse Response</i>
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FSL	<i>FMRI Software Library</i>
FT	Transformada de Fourier
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
GE	<i>Gradient-Echo</i>
GCA	<i>Granger Causality Analysis</i>
GFM	<i>General Forward Model</i>
GGC	<i>Geweke's Granger Causality</i>

GLM	<i>General Linear Model</i>
HRF	<i>Haemodynamic Response Function</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>
JDE	<i>Joint-Detection Estimation</i>
LNAO	<i>Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur</i>
MISTIS	<i>Modélisation et inférence de systèmes aléatoires complexes et structurés</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MS	<i>Multi-Shot</i>
PDC	<i>Partial Directed Coherence</i>
POSSUM	<i>Physics-Oriented Simulated Scanner for Understanding MRI</i>
PST	<i>Power Spectrum Time</i>
RM	Ressonância Magnética
ROI	<i>Region of Interest</i>
RSR	Relação Sinal-Ruído
SE	<i>Spin-Echo</i>
SO	Sistema Operativo
SPM	<i>Statistical Parametric Model</i>
SS	<i>Single-Shot</i>
SW	Síndrome de West
TE	Tempo de Eco
TR	Tempo de Repetição
TTP	<i>Time-to-Peak</i>



## Introdução

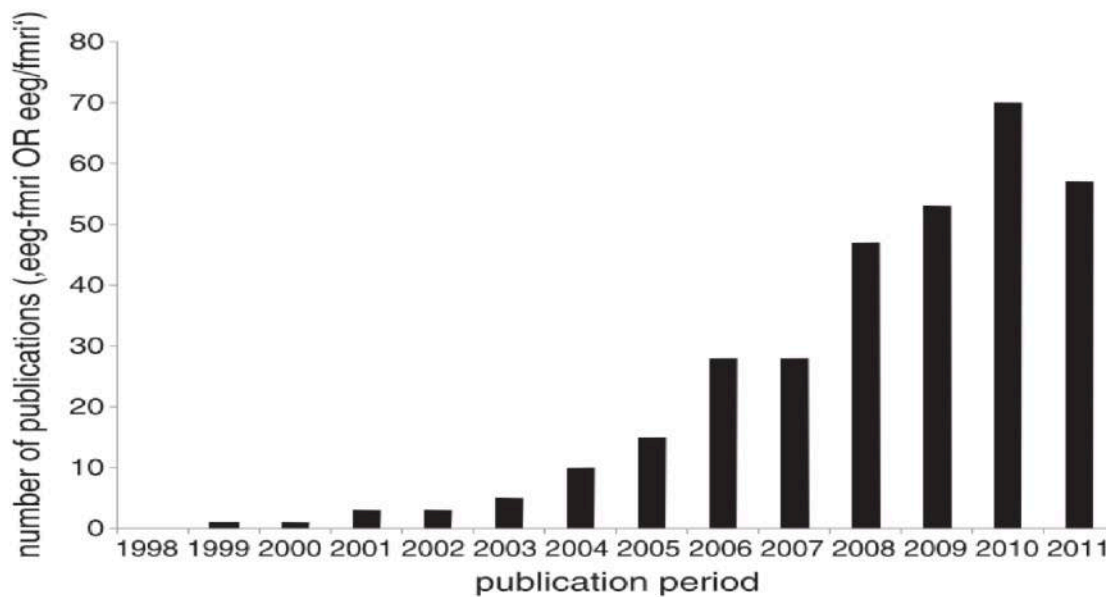
A procura de novos métodos não-invasivos para estudar e compreender o cérebro humano tem sido nas últimas décadas um dos grandes objectivos da investigação científica na área da neurociência.

A ideia da integração e desenvolvimento de um estudo de electroencefalograma (EEG) com fMRI (do inglês “*functional Magnetic Ressonance Imaging*”) parte da motivação clínica de neurologistas para localizar a origem dos ataques epilépticos, pois fornece informações diversas daquelas que outras técnicas não-invasivas nos dão.

O grande potencial da técnica EEG+fMRI, levou investigadores a interessarem-se no desenvolvimento do hardware e de algoritmos que permitam a redução de artefactos. *Goldman* et al. no ano de 2002, através de um pré-processamento analógico e de um pós-processamento digital conseguiram adquirir um sinal EEG sem artefactos em simultâneo com um estudo de fMRI [1].

Os sistemas desenvolvidos foram com o tempo sendo aperfeiçoados, sendo a Figura 1.1 uma ilustração deste progresso contínuo da publicação de artigos sobre EEG+fMRI na base de dados *PubMed* [2].

Focando-nos mais concretamente na aplicação da técnica de EEG+fMRI na epilepsia, usualmente todos os artigos são especificamente sobre situações de descargas epilépticas interictais, na medida que a existência de um ataque epiléptico durante uma sessão é improvável pois as crises são impossíveis de prever e de ocorrência bastante rara, no entanto existem alguns artigos [3, 4] onde foi possível observar uma crise.



**Figura 1.1:** Evolução do número de publicações sobre o tema “EEG+fMRI” na base de dados *PubMed* ao longo de 13 anos. O eixo das abcissas representa o ano de publicação e o das ordenadas o número de publicações [5].

De uma maneira geral, a evolução da investigação no campo da epilepsia em estudos EEG+fMRI ocorreu, primeiramente, por estudos sobre a fiabilidade da técnica [6, 7], em seguida para a identificação de zonas fulcrais em pacientes com epilepsia focal [8, 9], generalizada [10, 11] e finalmente, com patologias específicas [12]. A pesquisa tem-se focado principalmente no estudo de diferentes funções da resposta hemodinâmica para descargas epiléticas [13–15].

Mais recentemente, a análise da conectividade cerebral em casos de epilepsia tendo por base estudos de EEG+fMRI e através do uso de técnicas *model-based*, como o *Dynamic Causal Modeling* (DCM) [10], demonstraram resultados positivos na análise da dinâmica da actividade epilética baseada em EEG+fMRI. Passados poucos anos, em [16] foi usada a mesma técnica DCM para estudar o caminho neuronal percorrido pelo sinal associado a um ataque epilético num paciente com um hamartoma do hipotálamo.

Paralelamente, abordagens *data-driven* que tentam medir a conectividade efectiva (influência causal) inter-regional, como a *Granger Causality Analysis* (GCA) têm sido cada vez mais utilizados em pesquisas envolvendo EEG+fMRI, tais como em estudos sensoriais e motores [17, 18] e para a avaliação de redes neuronais [19].

No ano de 2012, Tana et al. publicaram um artigo utilizando GCA para a avaliação da propagação de actividade epilética em 4 pacientes, utilizando para isso duas estratégias diferentes (uma anatómica e outra funcional) para a

parcelação e definição da topologia a analisar pelo GCA, obtendo resultados positivos no sentido de este modelo ser útil para a definição da origem e destino da propagação da actividade neuronal associada ao ataque epiléptico [16, 20].

### **1.1. Objectivos**

O presente trabalho decorreu no Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa durante um período de sete meses e visou o desenvolvimento e aplicação de uma solução metodológica para a estimativa e incorporação da resposta hemodinâmica aplicável a estudos de conectividade efectiva em doentes com epilepsia [20]. Mais concretamente, foram analisados dados cedidos pelo Dr. Alberto Leal, médico neurologista no Hospital Júlio de Matos (Lisboa, Portugal), de EEG+fMRI pertencentes a crianças com um historial clínico de epilepsia.

Através da análise destes dados são esperadas conclusões sobre:

- A facilidade de utilização e fiabilidade do pacote de software PyHRF [21] na análise das respectivas funções de resposta hemodinâmica (HRF) das regiões cerebrais dos doentes em causa;
- A importância da incorporação da informação sobre a HRF, por meio de desconvolução, em cálculos de causalidade neste contexto;
- A identificação de regiões cerebrais passíveis de serem a origem e o destino do fluxo epileptogénico ictal;
- As respectivas diferenças na qualidade dos resultados de causalidade de Granger quando comparados com a desconvolução com uma HRF canónica.

### **1.2. Estrutura da Dissertação**

A presente dissertação apresenta-se estruturada em cinco capítulos. Para uma boa compreensão do estudo efectuado são expostas no Capítulo 2 as bases teóricas dos conceitos de EEG+fMRI, função de resposta hemodinâmica e análise de conectividade efectiva.

No Capítulo 3, são apresentados os métodos utilizados para o tratamento e análise dos dados com especial foco na ferramenta PyHRF, explicando a sua instalação e todos os testes ao seu total funcionamento. Em seguida, o processo de desconvolução utilizado é exposto tal como as suas limitações. Por fim, a ferramenta utilizada na análise de conectividade efectiva é brevemente descrita.

No Capítulo 4, são analisados dois casos reais de dados EEG+fMRI, apresentando primeiramente o processo utilizado e análogo aos dois pacientes e, em seguida, a análise passo-a-passo utilizando os métodos descritos no Capítulo 3, culminando com a apresentação das matrizes de conectividade efectiva.

Por fim, no Capítulo 5 são apresentadas as conclusões da presente dissertação sendo também sugeridas melhorias e aspectos a aprofundar em posteriores trabalhos na área em estudo.

## Conceitos Teóricos

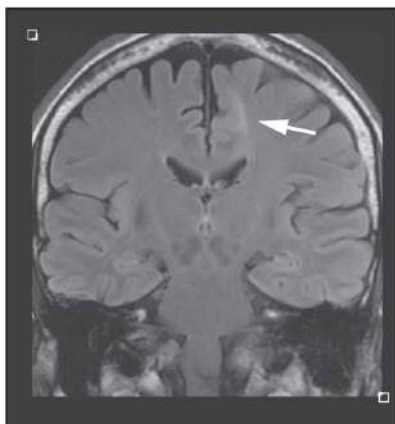
Neste capítulo pretende-se fornecer conceitos chave para uma melhor compreensão dos resultados e conclusões obtidas na presente dissertação. São primeiramente apresentados os conceitos fisiológicos (secção 2.1), em seguida a técnica de electroencefalografia (secção 2.2), a de fMRI (secção 2.3) e finalmente as noções teóricas inerentes à utilização do pacote PyHRF (secção 2.4). Por último, são apresentadas as bases para a desconvolução dos *outputs* gerados pelo PyHRF (secção 2.5) e a teoria da conectividade efectiva, com especial foco para a causalidade de Granger (secção 2.6).

### 2.1. Epilepsia

A epilepsia é uma das mais comuns doenças que afectam o cérebro humano, podendo ocorrer em qualquer idade desde recém-nascidos até pessoas com idade avançada e com variadas formas de apresentação e causa subjacente [22]. Um doente com epilepsia é caracterizado como uma pessoa cujo cérebro possui uma recorrente predisposição para gerar ataques epilépticos trazendo com isso consequências neurológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. O diagnóstico de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos um ataque epiléptico [23].

Segundo a *International League Against Epilepsy* [24], um tipo de ataque epiléptico é descrito como um evento ictal, ou crise, que se crê que represente somente um único mecanismo patofisiológico e substrato anatómico, enquanto que uma síndrome epiléptica é caracterizada como um complexo grupo de sinais e sintomas que definem uma condição epiléptica única e que contempla mais do que um tipo de ataque [23]. A razão patofisiológica de um ataque epiléptico pode ser descrita como a ocorrência de sinais e sintomas relacionados com uma actividade neuronal anormal sincronizada ou excessiva no cérebro.

Numa visão mais aprofundada do fenómeno epiléptico ao nível do cérebro, este pode ser caracterizado como a passagem de um comportamento normal para um epiléptico devido a um vasto recrutamento neuronal secundário com um aumento temporário na conectividade ou na transmissão sináptica excitatória e mudanças nas propriedades neuronais intrínsecas [22].



**Figura 2.1:** Displasia cortical focal no lobo frontal esquerdo realçada pela seta a branco e representando um exemplo de uma epilepsia focal com uma origem bem definida [22].

A chamada epilepsia focal (Figura 2.1) geralmente associada a um foco patológico (ex.: tumor), resulta em ataques bastante localizados numa área do cérebro recrutando em seguida outras áreas. O local do foco bem como a velocidade e extensão do recrutamento de outras áreas é fulcral para a manifestação clínica do ataque [22]. Por outro lado, uma epilepsia generalizada resulta em ataques que ocorrem em todo o córtex cerebral devido a um limiar bastante mais baixo para a ocorrência natural de um ataque epiléptico. Este facto é determinado geralmente por causas genéticas, sendo hereditárias na maioria dos casos observados.

### 2.1.1. Síndrome de West

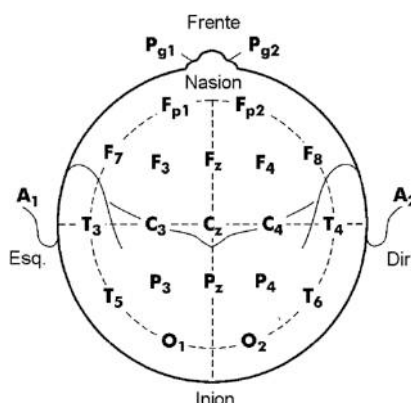
A Síndrome de West (SW) caracteriza-se por uma epilepsia generalizada com espasmos tónicos, hipsarritmia (desorganização geral e anárquica da eletrogénese de base originando um padrão de EEG anormal) e um atraso no desenvolvimento mental e motor do doente. É frequente designar a SW por “espasmos infantis”, já que na grande maioria dos casos manifesta-se em crianças com idade inferior a 3 anos [25–27]. O facto de não existirem virtualmente casos de hipsarritmia noutras síndromes epilépticas faz com que esta seja um factor crucial para o diagnóstico de SW num doente. Se o EEG se revelar normal e não apresentar hipsarritmia então é muito provável que não se trate de um caso de SW [28].

De maneira a controlar os espasmos e minimizar ao máximo os possíveis atrasos motores e cognitivos a medicação antiepiléptica é uma das formas mais eficazes para combater estes sintomas. Também a cirurgia em crianças com idade muito pequena é uma das alternativas mais usadas e contribui para um aumento da qualidade de vida das mesmas. Contudo, o conhecimento da zona epileptogénica em crianças desta idade mantém-se muito difícil, pois os seus cérebros ainda se encontram em desenvolvimento [25].

## 2.2. Electroencefalografia

A electroencefalografia (EEG) baseia-se no fenómeno básico da existência de actividade eléctrica no cérebro. Em 1924, Hans Berger demonstrou que um EEG poderia ser registado no escalpe humano e, apesar de nos primeiros anos esta técnica não ter tido grande utilização, hoje em dia é extremamente usada como um método de análise das funções cerebrais [29]. A técnica de EEG consiste na medição de potenciais eléctricos gerados pelas correntes iónicas estabelecidas devido aos potenciais pós-sinápticos dos neurónios. Os neurónios são células excitáveis com características intrinsecamente eléctricas e a sua actividade produz campos eléctricos e magnéticos [30]. Estes campos podem ser registados através de eléctrodos a uma distância relativamente pequena da origem (EEG local), na superfície cortical ou do escalpe.

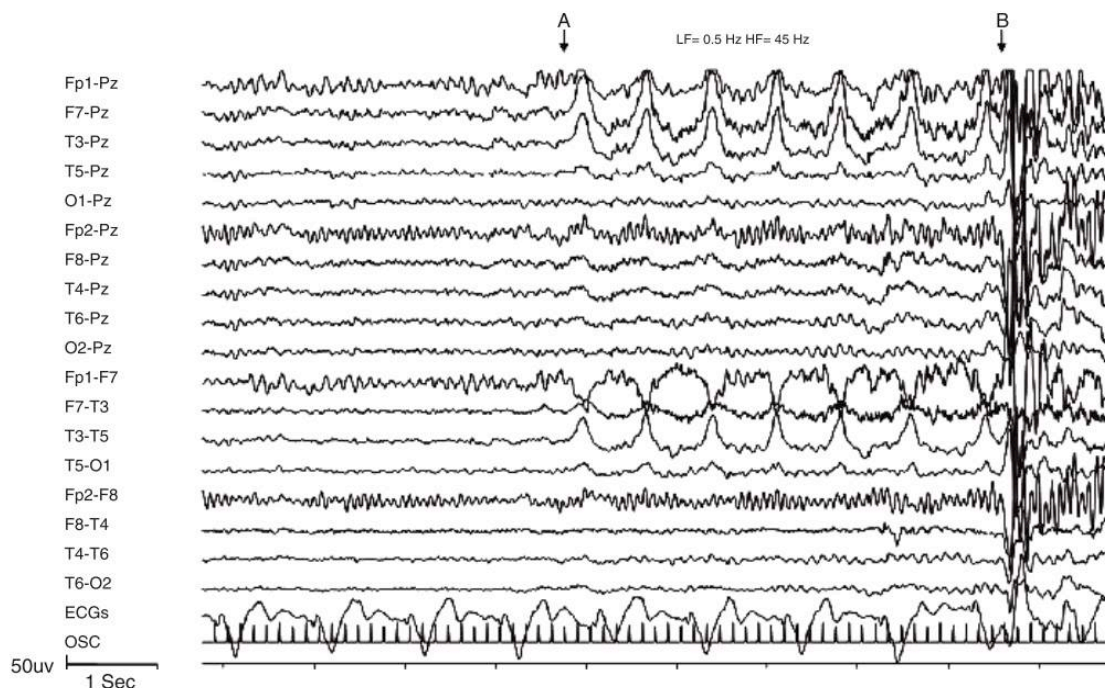
Na grande maioria dos casos, os eléctrodos são colocados sobre o escalpe utilizando um gel condutor para assegurar um contacto eficaz e respeitando uma posição pré-definida pela *Federação Internacional das Sociedades de Electroencefalografia e Neurofisiologia Clínica*: o sistema internacional 10/20 (Figura 2.2) [30].



**Figura 2.2:** Sistema Internacional 10/20. Os 19 pontos de referência dividem o crânio em proporções de 10 ou 20% de distância entre si e indicam a posição do eléctrodo. Os pontos à esquerda da linha média longitudinal possuem um índice ímpar, à direita um índice par e os três que se incluem nesta linha são designados pelo índice z de zero. [30].

É de notar que o potencial eléctrico não é uma grandeza absoluta o que pode levar a conclusões precipitadas no valor obtido pois é sempre necessário usar um potencial de referência. Além deste facto, o potencial eléctrico pode ser influenciado fortemente pela condutividade do meio (crânio), levando a uma atenuação do potencial medido [30].

A grande vantagem da EEG em relação a outras técnicas - tais como a Imagem por Ressonância Magnética (do inglês "*Magnetic Resonance Imaging*" - MRI) - é a sua resolução temporal na ordem dos ms, tornando-a extremamente importante para uma avaliação temporal do funcionamento do cérebro. Nos últimos anos, esta grande vantagem da EEG tem vindo a ser utilizada como complemento à técnica de fMRI, através de um registo simultâneo de EEG+fMRI [31]. Este complemento é frequentemente utilizado para identificar no EEG os segmentos contendo actividade ictal (crises) ou interictal em pacientes com epilepsia durante uma sessão de fMRI [16, 29, 32]. Estes registos temporais são posteriormente analisados e marcada a ocorrência de actividade de interesse (por exemplo por neurologistas experientes), permitindo assim uma análise do efeito BOLD no intervalo de tempo desejado tal como a Figura 2.3 ilustra, seja num período ictal ou interictal.



**Figura 2.3:** EEG de um paciente com crises epilépticas tónicas generalizadas. A seta A indica o local de início de uma crise e B artefactos de movimento que ocorreram durante o registo [29].



### 2.3. Técnicas de MRI Funcional

As técnicas de MRI funcional têm a grande vantagem de apresentar informação muito mais específica sobre aspectos do tecido que não são tão rápida e facilmente apresentados através de técnicas anatómicas de aquisição de contraste.

De entre estas técnicas é de destacar a imagem BOLD, também conhecida por fMRI e usada para investigar a activação de zonas do cérebro através do nível de oxigenação presente nos tecidos, gerando assim contraste [33].

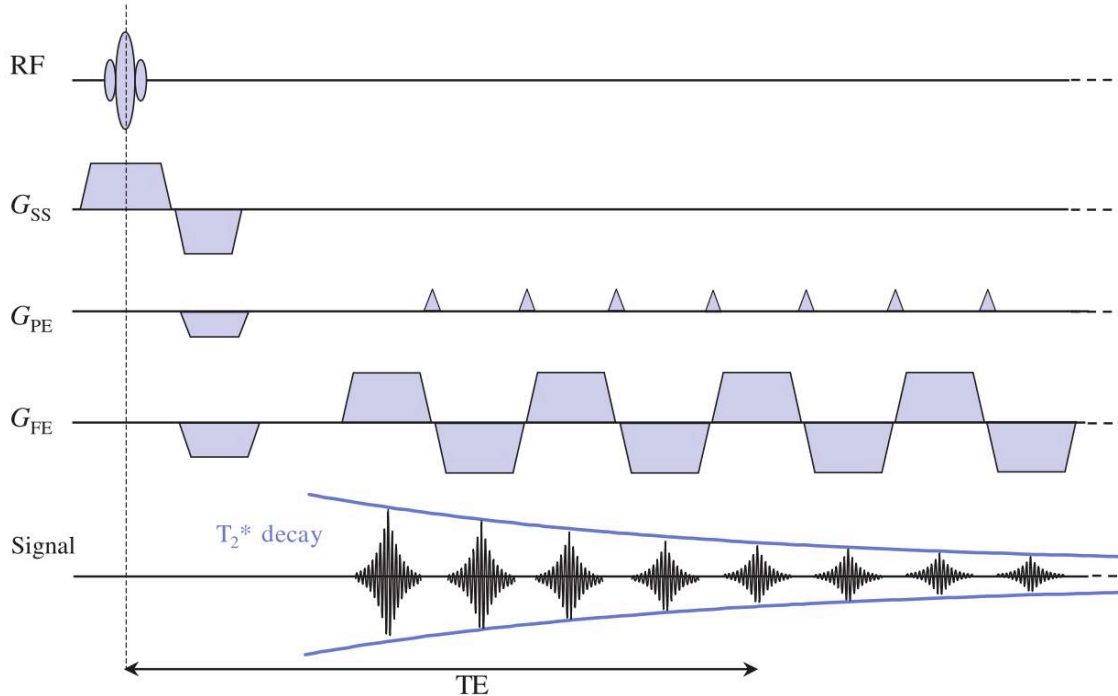
#### 2.3.1. Echo Planar Imaging

A EPI é uma técnica avançada de aquisição rápida de imagens em MRI e também a mais utilizada em fMRI. Esta pode ser *“Single-shot”* (SS) (Figura 2.4) ou *“Multi-shot”* (MS), *“Spin-Echo Based”* (SE) ou *“Gradient-Echo Based”* (GE) dependendo dos casos em consideração e do desejo do utilizador. Na teoria, a velocidade de uma EPI está limitada somente pela velocidade de mudança de polaridade dos gradientes envolvidos [34].

A grande vantagem desta técnica é a sua velocidade de aquisição pois a aquisição de um corte é feita (no caso da SS-EPI) num só intervalo de excitação (TR), sendo possível adquirir imagens ponderadas em  $T_2^*$  ou  $T_2$  com valores muito elevados e sem contribuição de  $T_1$ . Os cortes são obtidos de uma maneira sequencial e utilizando uma resolução espacial moderada [34]. De realçar que este facto depende do número de cortes, pois se forem muito poucos o TR influenciará o contraste da imagem principalmente nos volumes finais. Na versão GE-EPI a ponderação é em  $T_2^*$  e na SE-EPI em  $T_2$ . Para obter uma ponderação em  $T_1$  pode ser necessária a adição de um impulso de inversão antes do início da aquisição.

Sendo o sinal adquirido após um único impulso de excitação, o tempo de aquisição da SS-EPI é da ordem dos 100 ms e resulta em imagens com resoluções típicas de matrizes 64×64 ou 128×128. A velocidade da SS-EPI traz, no entanto, alguns inconvenientes, em grande parte relacionados com a baixa largura de banda. Uma vez que o campo magnético  $B_0$  não é homogéneo, ocorrem erros na localização espacial do sinal que se traduzem em distorção geométrica da imagem. É ainda visível o artefacto de desvio químico em que o sinal de gordu-

ra se encontra deslocado em muitos pixéis. É possível minorar estes artefactos distribuindo a aquisição por vários TR na MS-EPI [33, 34].

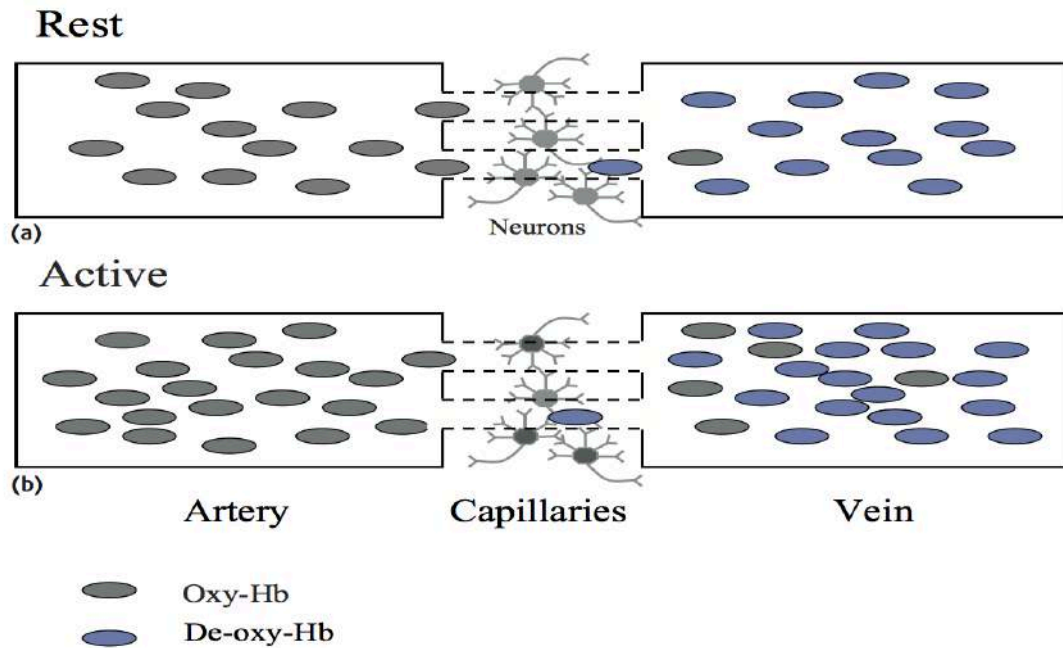


**Figura 2.4:** Sequência típica de uma aquisição SS-EPI [34]. RF,  $G_{ss}$ ,  $G_{PE}$ ,  $G_{FE}$  representam, respectivamente, o pulso de radiofrequência, o gradiente de selecção de *slice*, o gradiente de codificação de fase e o gradiente de codificação de frequência. O sinal está representado na ultima linha temporal.

### 2.3.2. fMRI e o Efeito BOLD

A sensibilidade da ressonância magnética ao nível de oxigenação do sangue foi primeiramente demonstrada por *Thulborn* et al. em 1982, que demonstraram que o  $T_2$  do sangue depende fortemente da oxigenação da hemoglobina presente. Somente uma década depois *Ogawa* et al. (1990) demonstraram que esta sensibilidade da técnica de MRI à oxigenação do sangue pode ser usada para efeitos mensuráveis [35, 36]. Tal resultou da observação de que o sinal em redor das veias decrescia quando o  $O_2$  proveniente do ar inspirado se ia reduzindo, existindo o efeito contrário quando o oxigénio voltava aos valores normais. Mais ainda, *Ogawa* et al. demonstraram também que este fenómeno acontecia não só no sangue mas também nos tecidos à volta dos vasos sanguíneos [36]. O conceito de fenómeno BOLD do qual depende a técnica fMRI, provém então de dois factos [37, 38].

O factor biofísico prende-se com o facto da oxihemoglobina possuir propriedades diamagnéticas, ou seja, essencialmente não-magnéticas e a desoxihemoglobina ser paramagnética. Isto significa na prática que a susceptibilidade magnética do sangue varia teoricamente de maneira linear com a oxigenação presente e que o sangue desoxigenado tem um valor de  $T_2^*$  mais pequeno, originando por isso um sinal de MRI mais baixo que o sangue completamente oxigenado [33, 34].



**Figura 2.5:** Esquema ilustrativo do efeito BOLD no estado activo, onde o quociente entre desoxihemoglobina e oxihemoglobina baixa permitindo assim um aumento do valor de  $T_2^*$  no local [34].

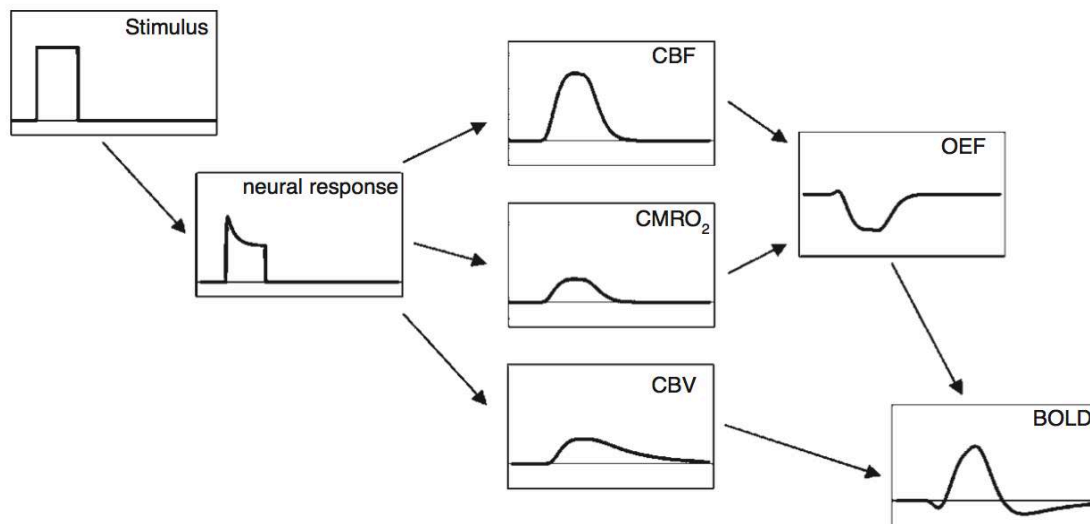
Em relação ao factor fisiológico (Figura 2.5), este refere-se ao fenómeno que ocorre quando existe uma activação neuronal. Caracteriza-se por um decréscimo local no quociente de extracção de  $O_2$ , e consequentemente na redução da concentração de desoxihemoglobina, o que leva a um ligeiro aumento do sinal de MRI na região. Este último facto contraria o senso comum que levaria a pensar que ao existir uma região de activação neuronal (e portanto um grande consumo de oxigénio no local) o sinal iria decrescer, já que existiria menos oxihemoglobina presente [33, 34].

No entanto, o oposto acontece [36] e prende-se com o facto de que o consumo de oxigénio pelos neurónios é acompanhado por um aumento desproporcional do fornecimento de sangue oxigenado, o que origina um aumento de moléculas de oxihemoglobina nas veias e, por isso, um valor de susceptibilidade magnética muito mais próxima dos tecidos vizinhos, existindo um decréscimo

mo dos gradientes de campo e um aumento ligeiro do sinal quando utilizada uma sequência sensível ao tempo aparente de relaxação transversal –  $T_2^*$ .

Geralmente, numa aquisição de fMRI são detectadas estas pequenas diferenças utilizando sequências rápidas, por norma EPI, enquanto o sujeito realiza tarefas ou é sujeito a estímulos [8, 33].

Na Figura 2.6 está ilustrada a complexa cadeia de eventos que culmina com o sinal BOLD visualizado. Um estímulo desencadeia uma certa actividade neuronal local, que por seu turno provoca (a) uma actividade metabólica na forma de um aumento bastante significativo do fluxo sanguíneo cerebral (“Cerebral Blood Flow” – CBF), (b) um pequeno aumento da taxa metabólica cerebral de  $O_2$  (“Cerebral Metabolic Rate of  $O_2$ ” –  $CMRO_2$ ) e (c) um moderado acréscimo do volume sanguíneo cerebral (“Cerebral Blood Volume” – CBV) [33, 39].



**Figura 2.6:** Esquema simplificado da criação de um sinal BOLD. Um estímulo provoca uma resposta neuronal, que por sua vez faz aumentar drasticamente o CBF, ligeiramente o  $CMRO_2$  e moderadamente o CBV. Os dois primeiros vão influenciar directamente a fracção de extracção de oxigénio local (“Oxygen Extraction Fraction” - OEF), originando por fim o sinal BOLD [33].

São estas mudanças no CBF, no  $CMRO_2$  e no CBV que vão originar o sinal BOLD final. É importante, no entanto, salientar que as mudanças no CBF e no  $CMRO_2$  acontecem paralelamente, e não em série, e provavelmente por diferentes aspectos da actividade cerebral. Em sentido oposto, as mudanças no  $CMRO_2$  podem estar simplesmente relacionadas com a necessidade de energia local por parte da actividade neuronal.

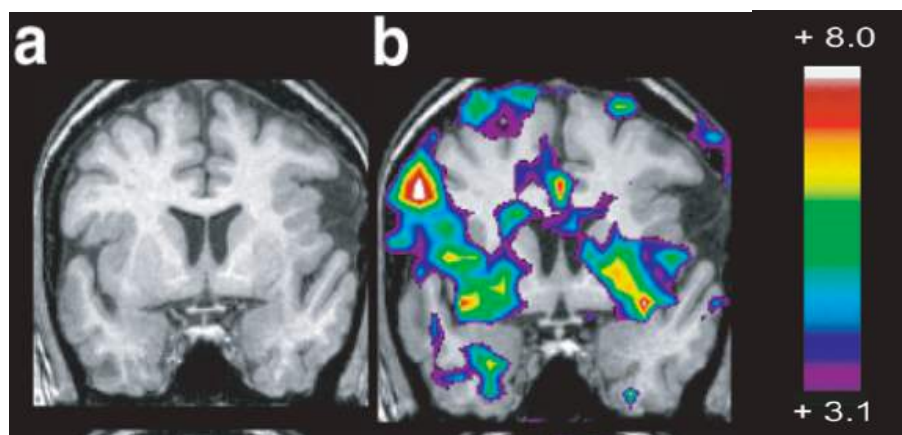
Com a complexidade da cadeia que leva à formação do sinal BOLD várias questões podem ser colocadas na análise do sinal entre as quais: (1) se o sinal BOLD sofrer uma mudança (em amplitude, por exemplo), será que isso reflecte necessariamente uma alteração na actividade neuronal?; (2) como pode ser alterado o sinal em caso de doença do sujeito em estudo? [33].

Para uma correcta visualização dos dados obtidos num estudo fMRI é necessário seguir vários procedimentos pós-aquisição: (1) primeiramente as imagens são realinhadas ou co-registadas entre elas, algo necessário já que um pequeno desvio na posição de um voxel pode originar variações de sinal consideráveis; (2) em seguida, são descartados os primeiros volumes para assegurar que a magnetização longitudinal estabilizou; (3) depois pode ser preciso normalizar o espaço das imagens com um espaço cerebral *standard*, ajudando assim a uma percepção e interpretação dos dados resultantes dos mapas de activação; (4) por último é necessário realizar um *smoothing* dos dados, aumentando a RSR mas tendo em atenção à perda de resolução espacial [34].

A análise estatística é, em seguida, efectuada, sendo a mais simples a subtracção das imagens em repouso com as de activação originando o chamado *Z-Score*, com  $s_1 - s_2$  sendo a diferença entre dois dados sinais,  $s_1$  e  $s_2$  dois dados sinais temporais e  $\theta$  o respectivo desvio-padrão (equação 2.1).

$$Z = \frac{s_1 - s_2}{\theta} \quad (2.1)$$

É importante também referir que o método mais utilizado para esta análise é baseado no modelo linear geral ("*General Linear Model*" – GLM) [40], implementado através de pacotes de software como o SPM ("*Statistical Parametric Mapping*") [41] ou o FSL ("*FMRIB Software Library*") [42].

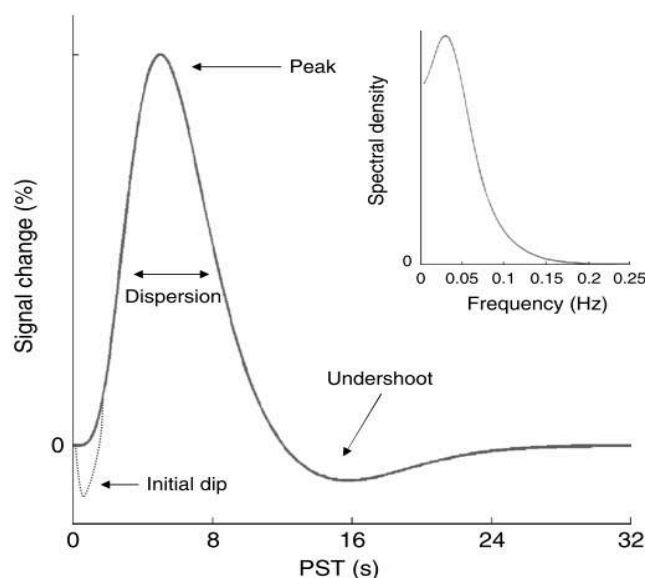


**Figura 2.7:** Imagem anatómica (a) e imagem do mapa de activação cerebral (b). As zonas a branco e vermelho em (b) apresentam-se como as de intensidade máxima [43].

Depois da análise estatística são sobrepostas as informações dos mapas estatísticos com a informação anatômica disponível (Figura 2.7). É importante referir que os mapas de activação são geralmente apresentados utilizando uma imagem anatômica em escala de cinzento sobreposta com um gradiente de cores. Este gradiente de cores, consoante a intensidade, representa não zonas de activação neuronal mas sim zonas onde existe uma confiança estatística de que o valor do voxel ou grupo de voxels variou de acordo com a sequência de tarefas ou estímulos a que o sujeito foi submetido [44, 45].

### 2.3.3. Função de Resposta Hemodinâmica

Uma resposta BOLD típica a um impulso único pode ser caracterizada por uma função de resposta hemodinâmica (“Haemodynamic Response Function” – HRF) canónica como ilustrado na Figura 2.8.



**Figura 2.8:** HRF Canónica para um estímulo único. Nas abcissas temos o tempo de reacção ao estímulo, em inglês “*Peristimulus Time*”- PST, e no eixo das ordenadas a percentagem de variação de um certo sinal BOLD. Em segundo plano podemos observar o gráfico da densidade espectral para a HRF canónica em frequências entre 0 e 0,25 Hz [46].

Na Figura 2.8, caracterizada pela variação do sinal (%) em função do tempo (“*Peristimulus Time*” em segundos), é possível observar que o pico se situa aproximadamente a 5 segundos do estímulo inicial (0 segundos), podendo exis-

tir em altos campos magnéticos um ligeiro *undershoot*, algo que volta a acontecer depois do pico e com uma duração de mais de 4 segundos [46].

A forma da HRF não se altera significativamente ao longo de várias zonas sensoriais do cérebro humano [46], apesar de em zonas mais afastadas a sua forma ser ligeiramente diferente, presumivelmente derivado a diferentes vasculaturas que influenciam a irrigação das zonas cerebrais em estudo. É também de salientar que a forma da HRF é consideravelmente variável entre sujeitos diferentes [44, 47].

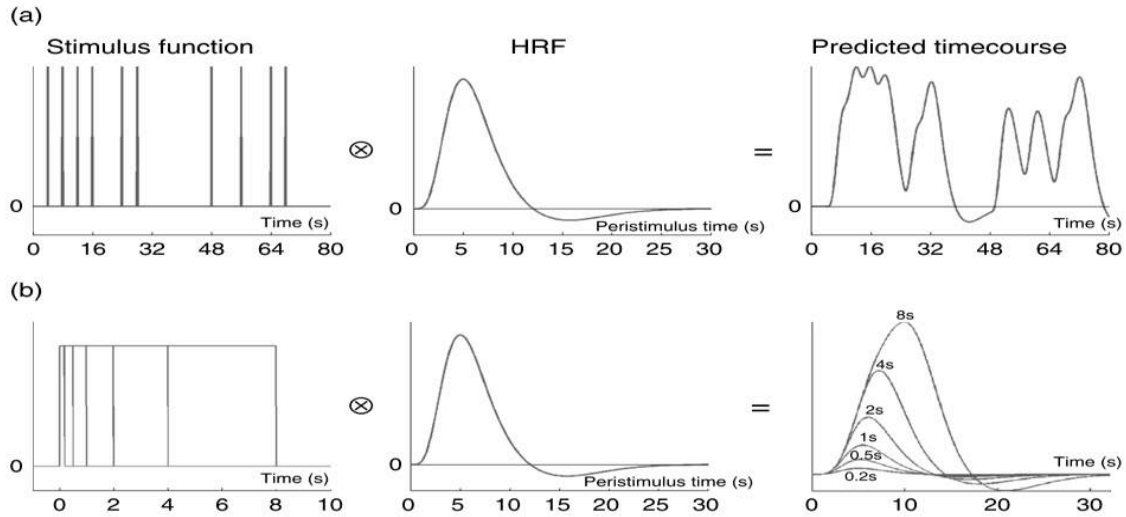
De facto, a complexidade e variabilidade da resposta hemodinâmica no efeito BOLD pode ser explicada pelo conjunto de factores que a influenciam e se conjugam para formá-lo.

Este tipo de variabilidade pode ser acomodada expressando a HRF em termos de uma base de funções temporais, onde podemos encontrar os modelos lineares e invariantes no tempo. Estes modelos tendem a tratar uma sessão de fMRI como uma série temporal, já que a informação tende a ser correlacionada ao longo dos scans sucessivos. Isto deve-se ao facto de o TR ser geralmente de 1 a 3 segundos, o que é menor que a duração da resposta BOLD correspondente [46].

Se considerarmos a resposta BOLD a um impulso finito e independente do tempo, onde as respostas sucessivas se podem sobrepor de uma maneira conhecida, podemos expressar  $m(t)$  como a convolução de uma função estímulo  $u(t)$  com a resposta a um impulso único, ou HRF,  $h(t)$ , o chamado “*Generic Forward Model - GFM*” (equação 2.2).

$$m(t) = u(t) * h(\tau) = \int_0^T u(t - \tau)h(\tau)d\tau \quad (2.2)$$

Onde  $\tau$  corresponde ao tempo *peristimulus* (PST), sobre o qual a resposta BOLD é expressa. Podemos interpretar esta fórmula de uma maneira gráfica na Figura 2.9 onde estão representados dois tipos de estímulo: (a) eventos aleatórios e (b) actividade neuronal que vai aumentando de duração de 200 ms até 16 s [46].



**Figura 2.9:** Convolução linear de uma HRF canónica para dois tipos de eventos: um aleatório (a) e outro apresentado por épocas de actividade neuronal com duração crescente (b) [46].

## 2.4. Desconvolução da Resposta Hemodinâmica

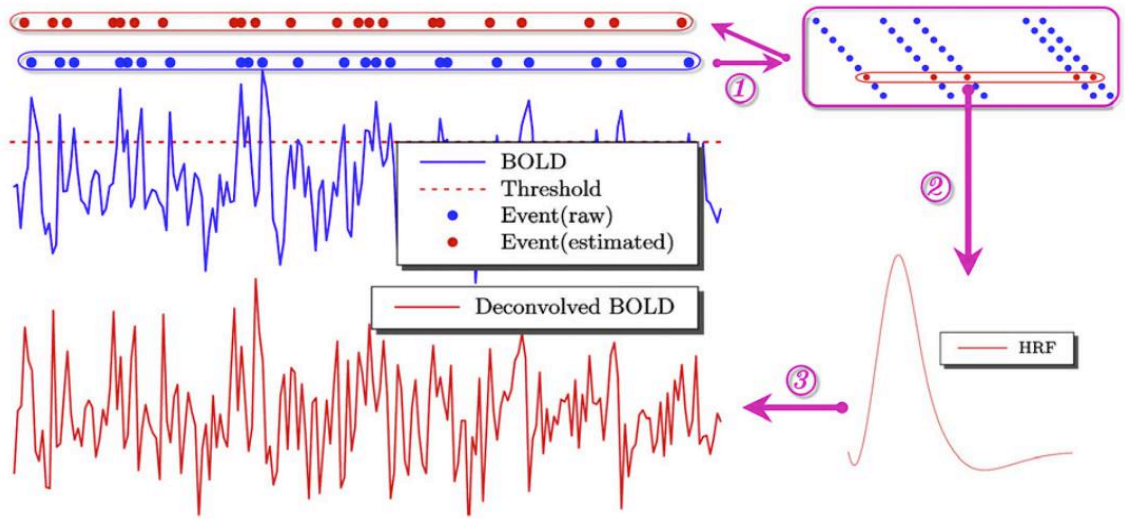
Como foi já discutido na secção 2.3.3, o sinal fMRI é largamente afectado pelo atraso inerente da resposta hemodinâmica do mecanismo de contraste BOLD.

Assim sendo, todos os eventos temporais que observamos no sinal são afectados por um atraso que decorre da mediação do sistema vascular, que se traduz em convolução com a HRF [48].

Apesar de muitos estudos sobre conectividade efectiva incorporarem este atraso temporal no sinal BOLD, fazem-no através da utilização da HRF canónica, assumindo uma homogeneidade no processo hemodinâmico cerebral que é falaciosa em muitos casos, já que a HRF tende a variar quando confrontada com processos fisiológicos e regiões distintas [49].

Assim, e para obter uma série temporal das medições BOLD efectuadas, a desconvolução da resposta hemodinâmica surge como um método disponível e eficaz para a partir do sinal obtido através de fMRI, e possuindo uma HRF respectiva para a região em estudo, obter uma estimativa da actividade neuronal bastante fiável e de fácil obtenção [48]. Na Figura 2.10 é apresentado um panorama geral do processo de desconvolução utilizando um sinal BOLD real.





**Figura 2.10:** Dinâmica do processo de desconvolução de um sinal BOLD. A azul está representado o sinal  $m(t)$  e a vermelho a desconvolução  $s'(t)$  respectiva utilizando uma dada HRF. Os pontos, de cores correspondentes, representam a posição temporal dos picos. É possível verificar que o processo de desconvolução antecipou a posição dos picos do sinal tendo em conta a função de resposta hemodinâmica intrínseca [49].

Partindo do princípio que o sistema em estudo é linear, a resposta medida pelo sinal BOLD,  $m(t)$ , para uma série temporal,  $s(t)$ , será dada pela equação 2.3:

$$m(t) = s(t) * h(t) + n(t) \quad (2.3)$$

onde  $*$  denota o processo de convolução,  $h(t)$  a resposta hemodinâmica inerente e  $n(t)$  o ruído na medição [50].

É possível obter através de  $m(t)$  uma série temporal  $s'(t)$ , utilizando para o efeito um filtro de Wiener  $d(t)$  [48], ou seja:

$$s'(t) = d(t) * m(t) \quad (2.4)$$

Sejam  $H(\omega)$ ,  $M(\omega)$ ,  $N(\omega)$  e  $D(\omega)$  as transformadas de Fourier respectivas de  $h(t)$ ,  $m(t)$ ,  $n(t)$  e  $d(t)$ :

$$D(\omega) = \frac{H^*(\omega)}{|H(\omega)|^2 + |N(\omega)|^2} \quad (2.5)$$

Onde  $H^*(\omega)$  corresponde ao complexo conjugado de  $H(\omega)$ . Em relação a  $N(\omega)$ , este pode ser obtido através da medição  $m(t)$  em zonas corticais não activadas. No entanto, por motivos de simplificação podemos considerar constante devido ao facto de o ruído ser maioritariamente ruído branco com  $|N(\omega)|^2 = N_0^2$ . Podemos então prever que  $s'(t)$  será dado por:

$$s'(t) = FT^{-1}\{ D(\omega)M(\omega) \} \quad (2.6)$$

Sendo  $FT^{-1}$ , a transformada inversa de Fourier. A fórmula final terá então o seguinte aspecto [48]:

$$s'(t) = FT^{-1} \left\{ \frac{H^*(\omega)M(\omega)}{|H(\omega)|^2 + N_0^2} \right\} \quad (2.7)$$

Para o cálculo de  $N_0^2$ , é utilizada a densidade espectral de  $N(\omega)$  numa zona não activada, como foi referido anteriormente.

## 2.5. Conectividade Efectiva

Nos estudos dedicados à questão da conectividade cerebral, a conectividade efectiva (CE) e o conceito de propagação, isto é, a observação de padrões idênticos que estejam implícitos num número crescente de gravações EEG, são os aspectos mais em foco. Concretamente, o estudo da CE tem sido cada vez mais utilizado em imagens de fMRI, em particular em redes neuronais responsáveis por processos cognitivos, sensoriais, motores e patológicos [51].

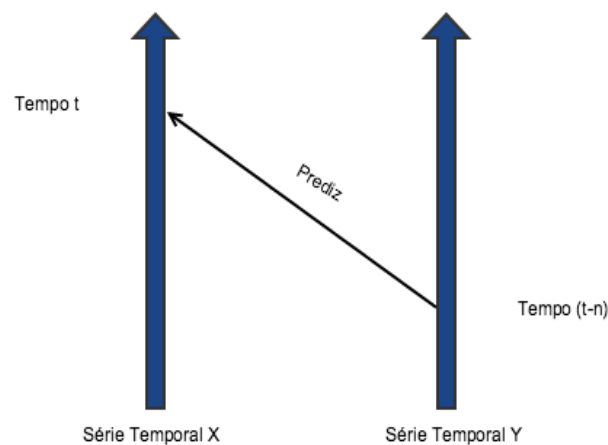
Para analisar o problema da CE existem dois grandes métodos. De um lado existem os baseados em modelos (*"model-based"*), onde se destaca o modelo *"Dynamical Causal Modeling"* (DCM), do outro lado temos os *"Data-Driven Methods"* sendo a *"Granger Causality Analysis"* (GCA) a mais conhecida e utilizada.

Todos os métodos acima mencionados procuram estimar directamente as influências causais entre estruturas cerebrais através do uso da informação retirada directa ou indirectamente do sinal temporal medido da actividade neuronal de diferentes áreas/ regiões do cérebro [52].

### 2.5.1. Análise da Causalidade de Granger

O foco de um estudo de causalidade de Granger (GCA, do inglês “*Granger Causality Analysis*”), é a precedência temporal entre todas as séries temporais correspondentes a um estudo fMRI sem que seja necessário uma informação *a priori* sobre a estrutura da conectividade.

Para tal, a GCA utiliza o conceito de causalidade de Granger. Se incluindo valores passados de Y melhora a predição de futuros valores de X, então Y diz-se ter uma relação de influência causal em X (Figura 2.11) [51, 53].



**Figura 2.11:** Esquema representativo da ideia de causalidade de Granger. Dadas duas séries temporais X e Y, se ao incluir valores anteriores de Y ( $t-n$ ) melhoramos a predição de valores futuros de X ( $t$ ), podemos dizer então que Y tem uma influência causal em X.

Para uma aplicação bem sucedida da GCA num estudo com fMRI, usa-se geralmente um modelo autorregressivo, mais especificamente o “*Multivariate Vector Autoregressive Model*” (MVAR), para implementar o modelo de causalidade de Granger de forma a que seja capaz de identificar influências direccionais de várias regiões em simultâneo.

Em seguida, está representado o sistema de equações 2.8 que representam a causalidade de Granger através de um modelo bivariado autorregressivo e onde  $X_1(t)$  e  $X_2(t)$  denotam as séries temporais de dois canais de dados diversos.

Se a variância do erro estimado  $E_1$ , por exemplo, for reduzida através da inserção do termo que depende de  $X_2(t)$  na equação que descreve  $X_1(t)$ , então, baseado na GCA podemos assumir que  $X_2$  causa  $X_1$ .

$$X_1(t) = \sum_{j=1}^p A_{11}(j)X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{12}(j)X_2(t-j) + E_1(t) \quad (2.8)$$

$$X_2(t) = \sum_{j=1}^p A_{21}(j)X_1(t-j) + \sum_{j=1}^p A_{22}(j)X_2(t-j) + E_2(t)$$

onde  $A_{xy}(j)$  representa os parâmetros do modelo e  $E_x(t)$  ruído branco.

A partir destas equações, é possível representar num modelo MVAR com k-canais um processo BOLD  $Y(t)$  através da função DTF (do inglês “*Directed Transfer Function*”) em baixo descrita (equação 2.9) [20, 54].

$$Y(t) = \sum_{i=1}^p A(i)Y(t-i) + E(t) \quad (2.9)$$

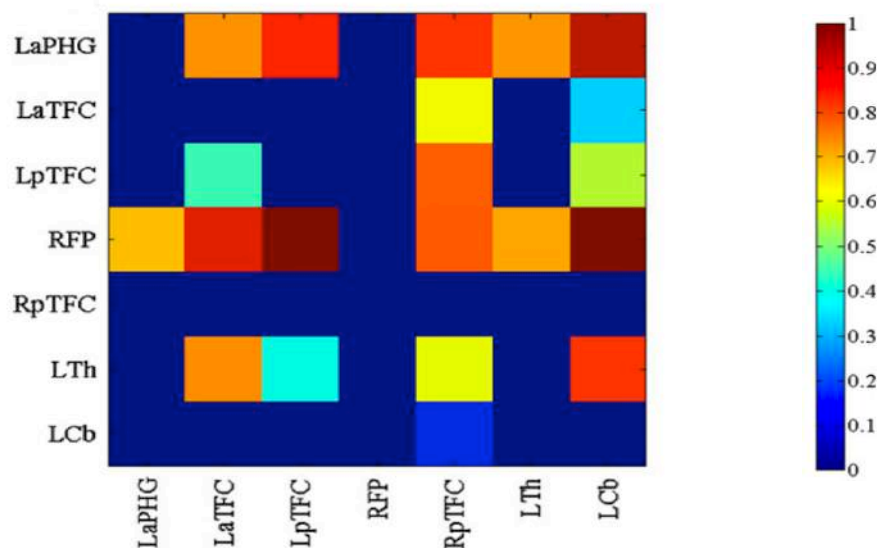
Esta função consegue fornecer informação relevante sobre a rede de um determinado sistema, sem no entanto conseguir discriminar propagações directas (não mediadas por uma outra região do cérebro) ou indirectas (mediadas por uma outra região cerebral) [52].

Transformando a equação 2.9 para o domínio das frequências obtemos a equação descrita em 2.10, onde  $\bar{A}^{-1}(f) = (I - A(f))^{-1}$  é a matriz de transferência do modelo, com  $I$  sendo a matriz identidade.

$$Y(f) = \bar{A}^{-1}(f)E(f) = H(f)E(f) \quad (2.10)$$

O método GCA é cada vez mais utilizado para estudos da conectividade cerebral em tarefas motoras, cognitivas e sensoriais. A Figura 2.12 representa uma matriz de conectividade obtida através de GCA a um paciente de 2 anos com espasmos epilépticos.

As colunas representam a informação gerada e as linhas a informação recebida por cada uma das 7 regiões previamente parceladas com base em parâmetros anatómicos. Através desta matriz é possível observar então que a região RpTFC (do inglês “*Right posterior Temporal Fusiform Cortex*”) pode ser considerada a origem e a região RFP (do inglês “*Right Frontal Pole*”) o término da dinâmica epiléptica [20].



**Figura 2.12:** Matriz obtida por GCA para um paciente de 2 anos com espasmos epilépticos. As colunas representam a informação gerada e as linhas a informação recebida pelas 7 regiões definidas anatomicamente [20].

Restringindo-nos ao campo de estudo das redes neuronais sujeitas a eventos ictais epilépticos, o objectivo é perceber a dinâmica dos ataques e como as regiões do cérebro afectadas interagem entre si. Não existindo muita informação *a priori* que possa ser utilizada, torna-se necessário um método mais exploratório, sendo a GCA uma importante ferramenta neste contexto [55].

O conceito de coerência parcialmente direccionada, em inglês “*Partial Directed Coherence*” (PDC), é utilizado como forma de providenciar um descritor para o método MVAR na análise da causalidade de Granger [56] e é uma representação no domínio das frequências dos conceitos mais importante desta.

A equação 2.11 descreve a PDC sendo que  $\bar{A}_{ij}(f)$  é o  $i, j$ -ésimo elemento e  $\bar{a}_j(f)$  é a  $j$ -ésima coluna da matriz  $\bar{A}(f) = (I - A(f))$ , respectivamente.

$$PDC_{ij}(f) = \frac{\tilde{A}_{ij}(f)}{\sqrt{\tilde{a}_j(f) \cdot \tilde{a}_j^*(f)}} \quad (2.11)$$

$PDC_{ij}(f)$  é então a representação da GCA no domínio das frequências desde a  $j$  à  $i$ -ésima série temporal numa dada frequência  $f$ .

## Métodos Experimentais

No Capítulo 2 foi referido que o sinal BOLD obtido através de uma sessão EEG+fMRI possui um atraso temporal intrinsecamente ligado à resposta hemodinâmica. Para retirar este atraso e assim obter uma série temporal mais próxima da seguida pela actividade neuronal são utilizados métodos de desconvolução que, utilizando uma HRF canónica, produzem resultados bastante aproximados da realidade.

No entanto, em algumas situações, a HRF canónica não traduz verdadeiramente a resposta hemodinâmica local, pelo que a sua utilização conduz à criação de séries temporais pouco fidedignas.

Para evitar esse problema, novos métodos de desconvolução foram propostos tendo em conta o efeito da variação local da HRF, utilizando como *input* o sinal BOLD original em estudo e a HRF estimada para a região em questão.

### 3.1. PyHRF

O pacote de software PyHRF [21] apresenta-se como uma alternativa disponível para o cálculo da HRF em fMRI.

Elaborado por dois grupos franceses de pesquisa científica: LNAO (“*Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur*”) [57] e o MISTIS (“*Modélisation et inférence de systèmes aléatoires complexes et structurés*”) [58], o programa é em grande parte escrito em linguagem *Python* (embora com algumas extensões em linguagem C para casos de processamento intensivo).

O PyHRF está assente em várias bibliotecas científicas disponíveis e amplamente divulgadas tais como *Numpy* [59], *Scipy* [60], *Matplotlib* [61] e *Nibabel* [62]. O grande objectivo desta ferramenta é a detecção e localização de regiões

activadas do cérebro em estudos de fMRI e aquando da realização de tarefas *event-related*, ao mesmo tempo que fornece uma estimativa das dinâmicas de activação através da recuperação da respectiva HRF, que pode variar em relação à forma canónica consoante o caso em estudo, das dinâmicas da região e, principalmente, se houver uma patologia associada [63, 64].

### 3.2. Algoritmos do PyHRF

Dois dos modelos mais importantes para uma melhor compreensão do pacote de software PyHRF são aqui apresentados. Em primeiro lugar, o modelo GLM (*General Linear Model*) que pode ser considerado o modelo standard de análise de regiões cerebrais activas em fMRI sendo amplamente divulgado e conhecido, algo demonstrado pela sua presença em pacotes bastante conhecidos como o FSL [42, 65] e o SPM [41]. Por fim, o modelo JDE (*Joint-Detection Estimation*), um modelo recentemente criado e aperfeiçoado [44, 66], que pretende ser o modelo padrão do pacote de software PyHRF através da utilização de uma HRF variável consoante a região em estudo.

#### 3.2.1. General Linear Model

A detecção de actividade cerebral em fMRI é, hoje em dia, comumente efectuada utilizando o método GLM e suportado pela utilização de uma HRF canónica e invariante em todo o cérebro em análise.

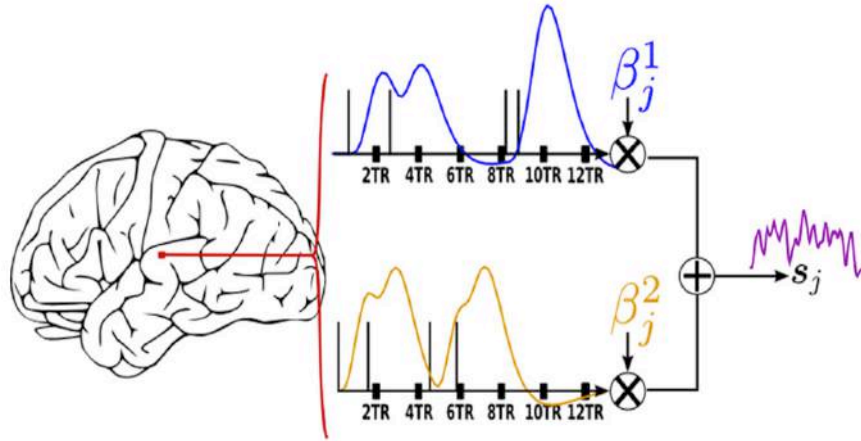
Este método univariável e independente no espaço é baseado no mesmo formalismo que o GFM, ou seja, o sinal apresentado é assumido como sendo gerado através de um sistema linear e invariante no tempo [46].

$$\forall j, y_j = \sum_{m=1}^M X^m(\beta_j^m h_c + \beta_j'^m h'_c + \beta_j''^m h''_c) + Pl_j + b_j \quad (3.1)$$

Na equação 3.1 temos o aspecto geral da fórmula do GLM. Para cada posição do cérebro  $j$  a resposta neuronal medida  $y_j$  será igual ao somatório entre todas as condições presentes (1 a  $M$ ), da matriz  $X^m$ , que corresponde à matriz ocorrência ( $N^\circ$  de Scans $\times$ D).  $D$  representa o tamanho do filtro hemodinâmico e, para um tamanho genérico de 25 s, temos que  $D = \frac{25}{TR}$  para o modelo GLM. Está também presente a HRF canónica  $h_c$  e as suas primeira  $h'_c$ , e segunda,  $h''_c$ , derivadas. Os factores  $\beta_j^m$  correspondem aos efeitos desconhecidos e associados à construção dos regressores através de  $h_c$ ,  $h'_c$  e  $h''_c$  [21].



Em seguida, são tidos em consideração os potenciais efeitos de *drift*, decorrentes dos parâmetros de movimento associados,  $P$ , multiplicados pelo respectivo peso  $l_j$  e finalmente somados com a componente de ruído  $b_j$ . A Figura 3.1 ilustra o processo GLM simplificado.



**Figura 3.1:** Esquema ilustrativo simplificado do modelo GLM na presença de duas condições (azul e amarelo). Para um dado estímulo num certo voxel, a sequência de estímulos presente é convoluída por uma HRF canônica fixa resultando num regressor que será multiplicado por um factor desconhecido  $\beta_j^m$  e depois somado com os restantes regressores para formar o sinal resultante  $s_j$  [21].

### 3.2.2. Joint-Detection Estimation

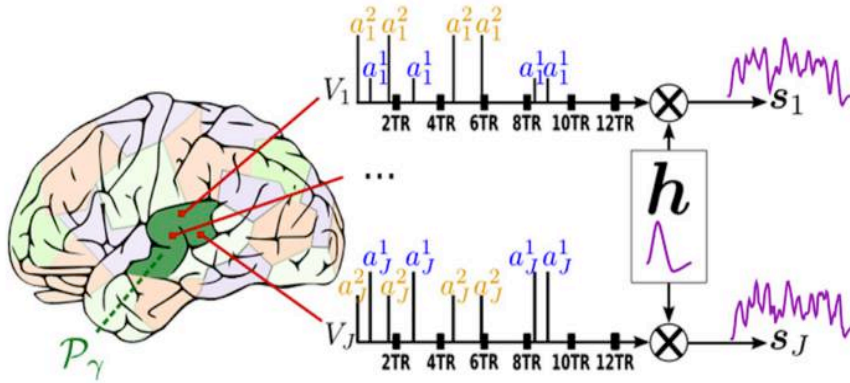
Apesar de estarem disponíveis no pacote PyHRF vários modelos de cálculo e estimativa da HRF a partir do sinal BOLD correspondente, o grande foco da ferramenta centra-se no modelo JDE [66, 67]. Este modelo é baseado num sistema bilinear e invariante no tempo, utiliza uma HRF desconhecida inicialmente num grupo de voxels – parcela – tal como um conjunto de níveis de resposta neuronal para obter medidas de magnitude locais para estas respostas. A HRF pode assim apresentar uma variedade de formas, aproximando-se ou diferenciando-se do aspecto canónico consoante a parcela em estudo.

Sendo também baseado no mesmo formalismo que o GFM, temos presente na equação 3.2 que, para uma dada posição no cérebro  $j$ , pertencente a uma parcela  $P_j$ , a resposta neuronal medida  $y_j$  será igual ao somatório entre todas as condições presentes (1 a  $M$ ) das flutuações de sinal que ocorrem antes da aplicação do filtro hemodinâmico, ou seja, às condições específicas das amplitudes do voxel em análise ou níveis de resposta  $a_j^m$ , multiplicadas pela matriz  $X^m$ , já observada anteriormente mas desta vez com o tamanho do filtro hemodinâmico

dado por  $D = 25 * \left(\frac{4}{TR}\right)$  (para o modelo JDE (e incorporado em  $X^m$ ), e por  $h_\gamma$ , uma HRF baseada na parcelação efectuada [21].

$$\forall j \in P_\gamma, y_j = \sum_{m=1}^M a_j^m X^m h_\gamma + Pl_j + b_j \quad (3.2)$$

Todo o cálculo associado à fórmula JDE é processado no PyHRF através de *Python*, apesar de algum cálculo mais intensivo ser feito em linguagem C. Este processo embora seja bastante complexo e exigente pode ser separado em várias parcelas e efectuado paralelamente. A Figura 3.2 mostra um aspecto geral do processo de inferência das componentes presentes no modelo JDE [67].



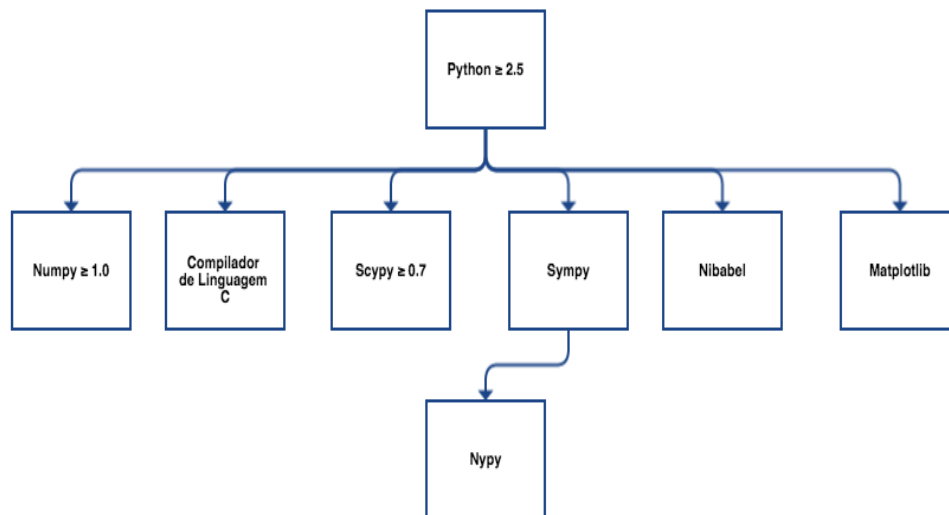
**Figura 3.2:** Esquema ilustrativo simplificado do modelo JDE na presença de 2 condições. Para um dado voxel numa parcela  $P_\gamma$  do cérebro temos que o sinal resultante  $s_j$  é obtido através da multiplicação dos níveis de resposta  $a_j^m$  pela sequência de estímulos introduzida, sendo este resultado depois convoluído com uma HRF espacialmente invariante desconhecida *a priori* [21].

### 3.3. Instalação do PyHRF

O pacote de software PyHRF está amplamente disponível para download directo através do seu site oficial [68] e protegido pela licença de software gratuita CeCILL v2. A versão disponibilizada (0.3) é considerada a mais estável e recomendada para utilização ao público geral.

A compatibilidade do software, no entanto, revelou-se bastante limitada. Apesar de no site oficial se afirmar que é possível instalá-lo em ambiente MacOS, não foi possível completar essa tarefa pois trata-se de um pacote de software em *Python* com o pré-requisito de se terem já instalado várias dependên-

cias (leia-se “outros pacotes de software base de *Python*”) no computador (Figura 3.3). Tal levou à sobreposição com instalações de versões antigas do *Python* e, conseqüentemente, à impossibilidade de correr o PyHRF neste sistema operativo.



**Figura 3.3:** Esquema ilustrativo das dependências obrigatórias para a instalação do PyHRF.

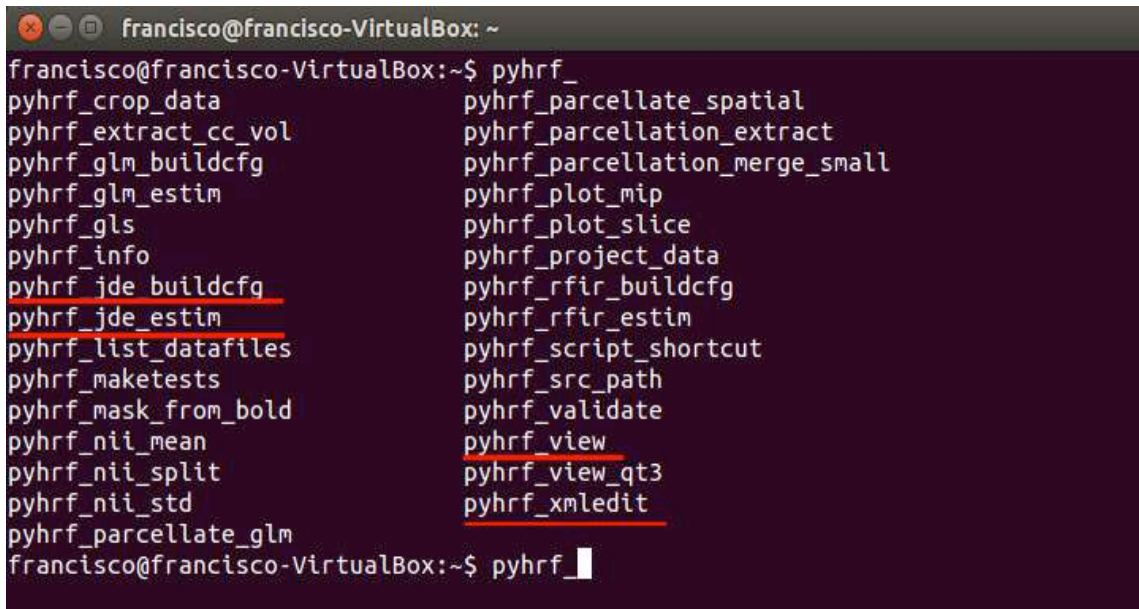
Em relação à compatibilidade com o ambiente Windows, esta é apenas conseguida utilizando uma máquina virtual e instalando uma distribuição do sistema operativo (SO) Linux.

Foi esta então a opção escolhida e recomendada para a instalação do pacote de software e as suas dependências obrigatórias e opcionais (*PyQT4*, *Joblib*, *Soma-workflow*, *Sci-kit learn*, *Sphinx*, *Pygraphviz* e *Munkrez*) utilizando a distribuição de Linux “Ubuntu” [69], na sua versão 14.04 LTS e a máquina virtual VirtualBox 4.3.10 [70] foi instalado com sucesso o PyHRF.

### **3.4. Utilização do PyHRF**

Como foi anteriormente referido, o PyHRF possui um grupo bastante vasto de funções disponíveis para a análise de dados de fMRI [21], no entanto, nem todos estes métodos foram utilizados sendo aqui expostos somente os mais significativos para a elaboração desta dissertação e no contexto de análise de dados de EEG+fMRI.

O PyHRF pode ser facilmente acedido, depois de devidamente instalado, na consola de comandos do SO através da palavra-chave “*pyhrf\_*” (Figura 3.4). A correcta visualização de todas as opções disponíveis indica uma instalação bem-sucedida.



```
francisco@francisco-VirtualBox: ~
francisco@francisco-VirtualBox:~$ pyhrf_
pyhrf_crop_data
pyhrf_extract_cc_vol
pyhrf_glm_buildcfg
pyhrf_glm_estim
pyhrf_gls
pyhrf_info
pyhrf_jde_buildcfg
pyhrf_jde_estim
pyhrf_list_datafiles
pyhrf_maketests
pyhrf_mask_from_bold
pyhrf_nii_mean
pyhrf_nii_split
pyhrf_nii_std
pyhrf_parcellate_glm
pyhrf_parcellate_spatial
pyhrf_parcellation_extract
pyhrf_parcellation_merge_small
pyhrf_plot_mip
pyhrf_plot_slice
pyhrf_project_data
pyhrf_rfir_buildcfg
pyhrf_rfir_estim
pyhrf_script_shortcut
pyhrf_src_path
pyhrf_validate
pyhrf_view
pyhrf_view_qt3
pyhrf_xmledit
francisco@francisco-VirtualBox:~$ pyhrf_
```

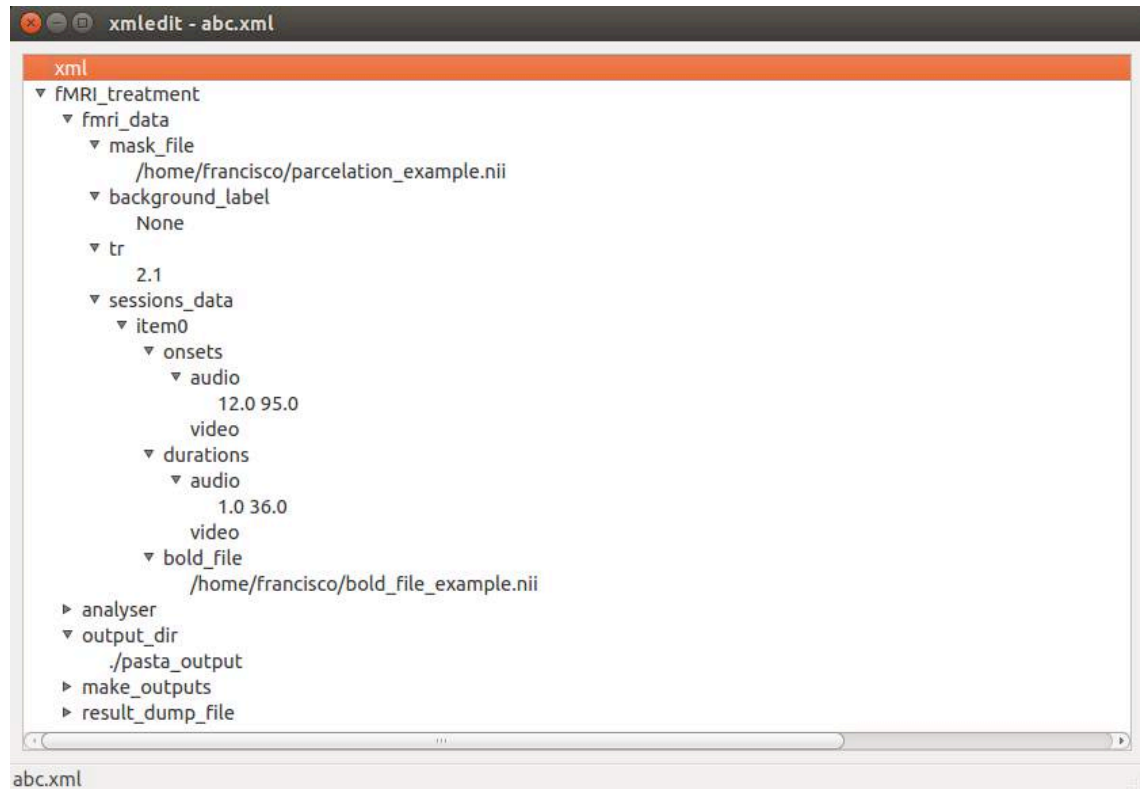
**Figura 3.4:** Lista de comandos disponíveis no PyHRF. Sublinhadas a vermelho estão as funções mais utilizadas e, consequentemente, mais importantes no âmbito desta dissertação.

Através da função “*pyhrf\_jde\_buildcfg*”, é possível gerar um ficheiro .xml, do inglês “*eXtensible Markup Language*” [71], que pode ser posteriormente modificado pelo utilizador para a sua análise fMRI através da função “*pyhrf\_xmledit*”. Este tipo de ficheiro serve como modelo mostrando como o PyHRF procede à análise do ficheiro BOLD e respectivas regiões de interesse (“*Regions of Interest*” - ROIs).

Cada vez que o comando é executado, o programa cria automaticamente um ficheiro .xml (Figura 3.5) preenchido com o tratamento escolhido por defeito e fornecido com o pacote de software. Todos os campos do ficheiro .xml podem ser editados e como inputs devem ser fornecidos os seguintes dados, indicando devidamente o respectivo directório:

- ficheiro BOLD 4D, ou seja, os dados 3D concatenados ao longo do tempo;
- ficheiro da parcellação, indicando ao PyHRF quais as regiões a serem analisadas (expressas por um número inteiro cada uma e sendo 0 o *background*);

- a posição temporal dos estímulos (“*onsets*”) e a sua respectiva duração (“*duration*”) separados por um espaço.



**Figura 3.5:** Aspecto geral da edição de um ficheiro .xml através do comando *“pyhrf\_xmledit”*. Os inputs *“bold\_file”* e *“mask\_file”* são indicados pelo respectivo directório onde se encontram.

Para além dos dados referidos na Figura 3.5, é necessário também a introdução do tempo de repetição (TR) do ficheiro BOLD e a indicação do directório desejado para a criação dos outputs.

É igualmente notória a existência de uma secção “*analyser*” que permite uma edição mais avançada das características da análise a efectuar, incluindo ajustes à duração da HRF, criação de outputs opcionais e ajustes ao algoritmo.

Foi, no entanto, necessária a alteração de alguns campos do .xml que estão escondidos por defeito, algo não referido no manual de “tratamento de volumes” do PyHRF [68], como por exemplo o tamanho do vector dos “onsets” e “durations” consoante o conjunto de dados em estudo.

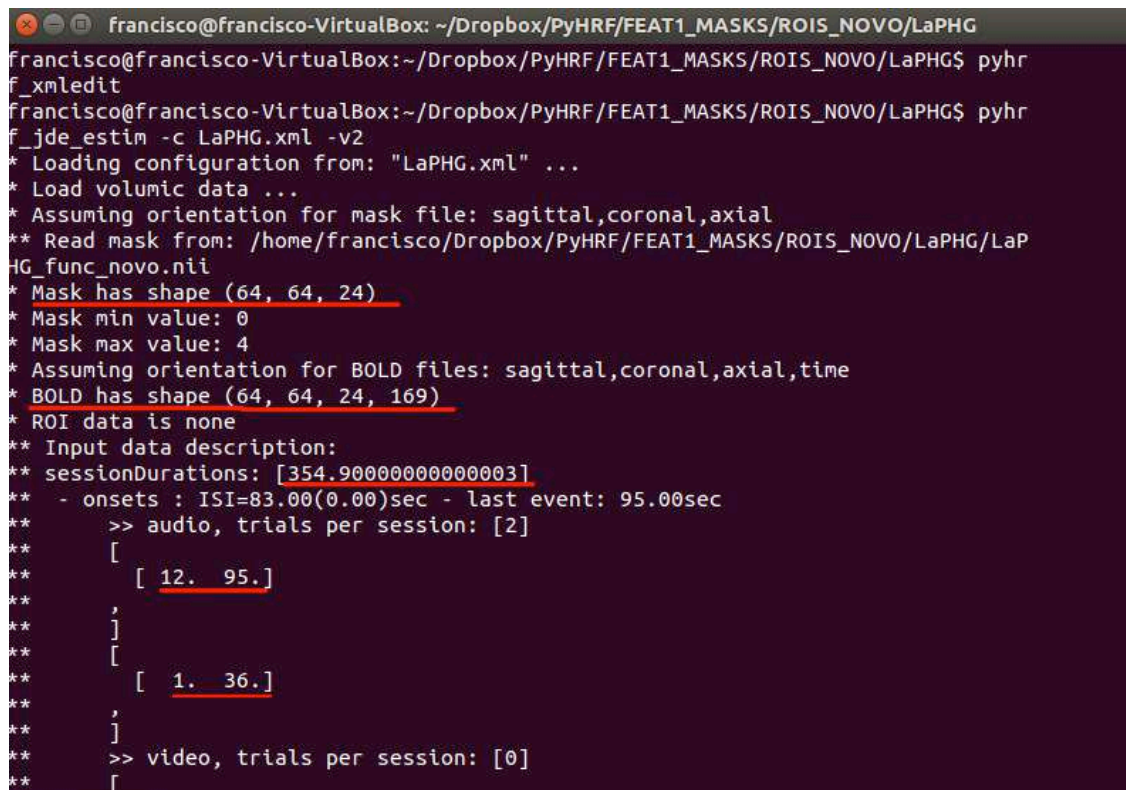
Após a configuração do ficheiro .xml para as imagens em estudo, é necessário correr o comando “*pyhrf\_jde\_estim*” e aguardar a conclusão da análise pelo



algoritmo seleccionado. O tempo que o PyHRF demora a proceder à análise depende de:

- Tamanho e nº de regiões a analisar (nº de voxels);
- Nº de volumes dos dados em estudo.

A conclusão do processo (Figura 3.6) leva à criação dos *outputs* em formato *nifti* na pasta indicada para o efeito no ficheiro .xml em “*output\_dir*”.



```
francisco@francisco-VirtualBox: ~/Dropbox/PyHRF/FEAT1_MASKS/ROIS_NOVO/LaPHG
francisco@francisco-VirtualBox:~/Dropbox/PyHRF/FEAT1_MASKS/ROIS_NOVO/LaPHG$ pyhr
f_xmledit
francisco@francisco-VirtualBox:~/Dropbox/PyHRF/FEAT1_MASKS/ROIS_NOVO/LaPHG$ pyhr
f_jde_estim -c LaPHG.xml -v2
* Loading configuration from: "LaPHG.xml" ...
* Load volumic data ...
* Assuming orientation for mask file: sagittal,coronal,axial
** Read mask from: /home/francisco/Dropbox/PyHRF/FEAT1_MASKS/ROIS_NOVO/LaPHG/LaP
HG_func_novo.nii
* Mask has shape (64, 64, 24)
* Mask min value: 0
* Mask max value: 4
* Assuming orientation for BOLD files: sagittal,coronal,axial,time
* BOLD has shape (64, 64, 24, 169)
* ROI data is none
** Input data description:
** sessionDurations: [354.90000000000003]
** - onsets : ISI=83.00(0.00)sec - last event: 95.00sec
** >> audio, trials per session: [2]
** [
** [ 12. 95.]
** ]
** [
** [ 1. 36.]
** ]
** >> video, trials per session: [0]
```

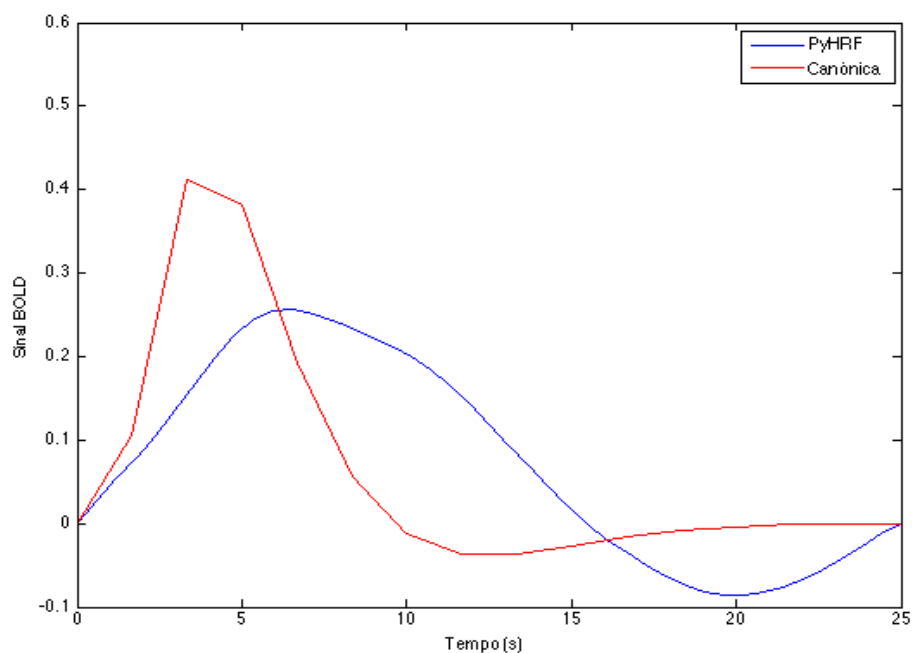
**Figura 3.6:** O PyHRF dependendo do nível de verbosidade desejado, de 0 (sem feedback ao utilizador) a 6 (utilizado para *debug*), informa durante o processo de análise as características do *dataset*. Neste caso, o ficheiro BOLD possui 354,9 s de informação, sendo analisados os intervalos (12,13) e (95,131) s da ROI indicada pelo valor de intensidade 4, ignorando o background (0).

A forma da HRF calculada dependerá da avaliação do algoritmo escolhido para o efeito na região em análise. De notar que é possível utilizar num só ficheiro *nifti* várias regiões a analisar diferenciadas por um número inteiro definido pelo utilizador (intensidade).

Apesar de ser possível visualizar os *outputs* através do comando “*pyhrf\_view*”, tal revelou-se pouco prático para a correcta visualização das curvas HRF resultantes apesar de todos os esforços nesse sentido, incluindo a instalação de todas as dependências opcionais referidas no site oficial [68], optan-

do-se pela sua visualização no programa MatLab [72] sem qualquer prejuízo ou perda de informação.

A Figura 3.7 resulta da sobreposição da HRF canónica com a HRF resultante do algoritmo utilizado para o *dataset* em questão. Apesar das semelhanças com a sua forma canónica, as diferenças no tempo-para-o-pico (TTP do inglês “*time-to-peak*”), na largura a meia-altura (FWHM, do inglês “*Full Width at Half Maximum*”) e no tempo de *undershoot* são bastante relevantes. Estas diferenças entre HRF poderão ser suficientes para uma análise fMRI falaciosa e, consequentemente, conclusões erradas dos dados em estudo.



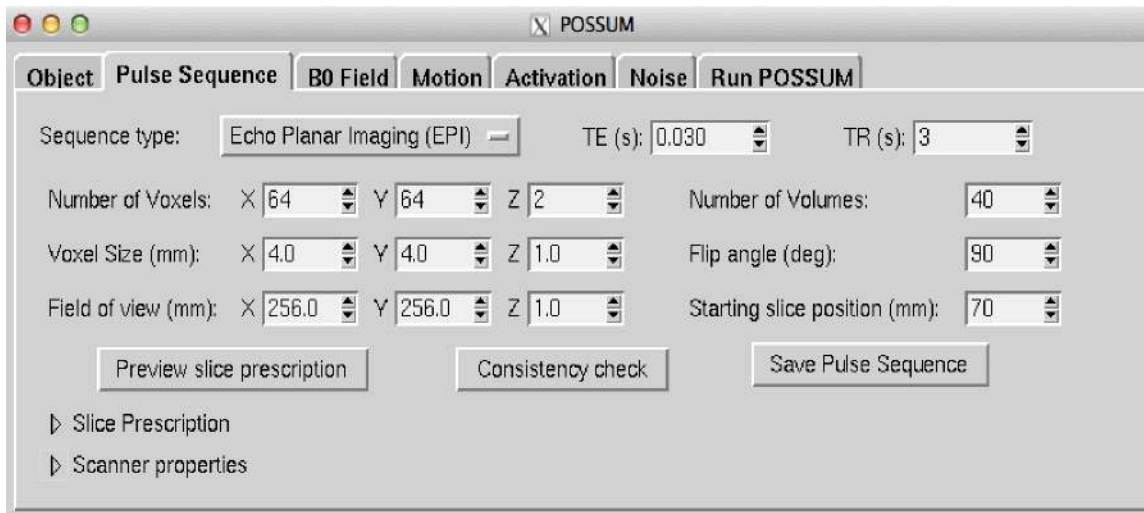
**Figura 3.7:** Comparação entre a HRF resultante de uma análise no PyHRF a uma região do cérebro anteriormente parcelada (azul) e a HRF canónica (vermelha) utilizando o programa MatLab para a sua visualização.

### 3.5. Testes de Funcionalidade do PyHRF

Com vista a assegurar a total funcionalidade do pacote de software instalado, procedeu-se à verificação das HRF criadas através da utilização da funcionalidade POSSUM (do inglês “*Physics-Oriented Simulated Scanner for Understanding MRI*”) do FSL.

Utilizando esta ferramenta, é possível criar ficheiros BOLD artificiais totalmente controlados pelo utilizador, sendo possível alterar os parâmetros consoante as necessidades e situação em causa. Optou-se na primeira simulação

por utilizar os parâmetros *default* do POSSUM na secção “*Pulse Sequence*”, estando estes descritos na Figura 3.8. De notar que somente foi alterado o valor de *z* para dois, correspondente ao número de cortes (em vez do original *z*=1), devido a problemas de compatibilidade (a variável era ignorada) com o MatLab e PyHRF. O TR foi definido para TR=3 e o número de volumes para 40, sendo o tempo total do ficheiro de 120 s.

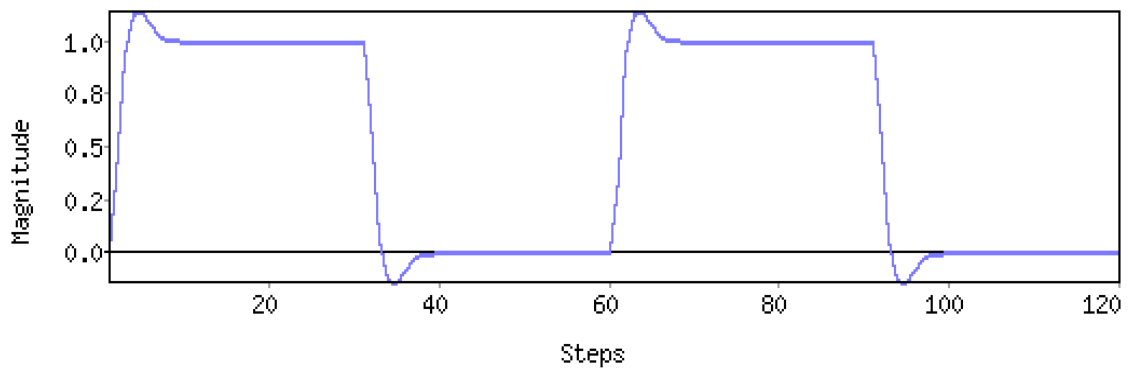


**Figura 3.8:** Parâmetros utilizados para a simulação 1 na secção “*Pulse Sequence*” com o intuito de averiguar a total funcionalidade do PyHRF.

Em relação à secção “*Object*”, a imagem utilizada foi também ela a *default* fornecida pelo POSSUM, o fantoma digital BrainWeb [73, 74]. As secções “*B0 Field*”, “*Motion*” e “*Noise*” não sofreram quaisquer alterações à sua forma *default*, não tendo sido adicionado ruído, tendo apenas sido modificado o ficheiro de activação na secção “*Activation*”.

Na primeira simulação, optou-se por um paradigma simples de dois estímulos espaçados entre si de 30 s e com valor de magnitude igual a 1. A Figura 3.9 ilustra tal paradigma convoluído com a HRF canónica formando o sinal BOLD pretendido.

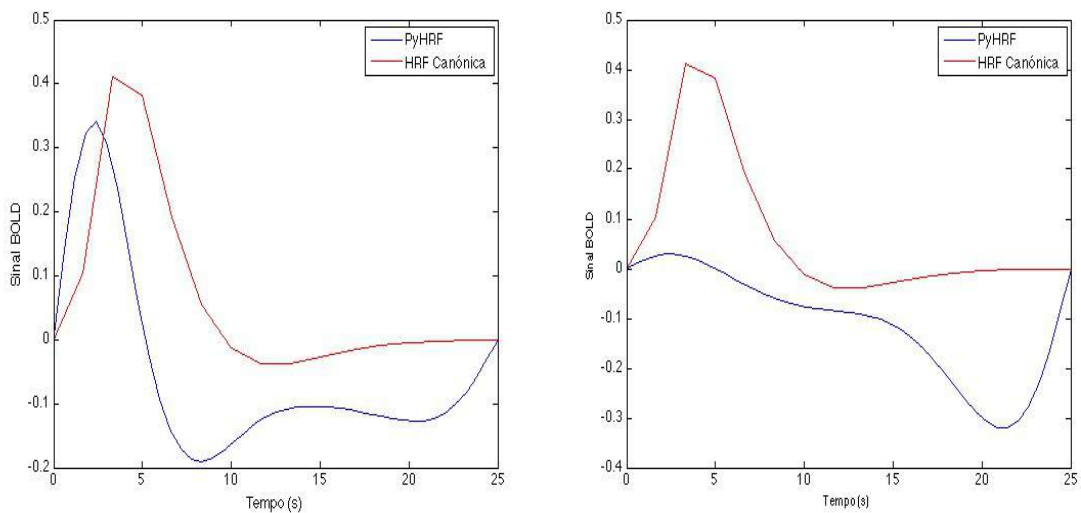




**Figura 3.9:** Sequência de activação escolhida para a simulação 1. No eixo das abcissas está representado o tempo (s) e nas ordenadas a magnitude.

Criado o ficheiro BOLD resultante dos parâmetros acima descritos, a região de interesse definida como todo o cérebro em análise foi sujeita ao algoritmo JDE incluído no PyHRF.

Neste sentido, a Figura 3.10 representa a HRF gerada utilizando como inputs no PyHRF o ficheiro BOLD da simulação 1 e os intervalos de activação (0,30) e (60,90) s. Para confirmação de resultados foi também realizado um teste no PyHRF fora da zona de activação, ou seja, nos intervalos (30,60) e (90,120) s.

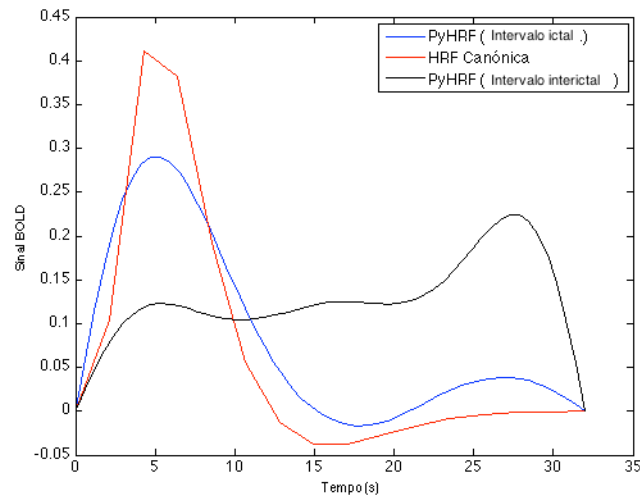


**Figura 3.10:** HRF resultante da simulação nos intervalos da zona de activação (0,30)-(60,90) s (esquerda) e fora da zona de activação (30,60)-(90,120) s (direita). A forma da HRF na zona de activação assemelha-se à sua forma canónica tal como esperado enquanto que fora desta zona difere completamente.

Na simulação 2 foram utilizados parâmetros ajustados para corresponderem a dados reais. Assim sendo, a sequência de activação escolhida corresponde a 170 volumes com um  $TR=2.1$ , perfazendo no total 357 s.

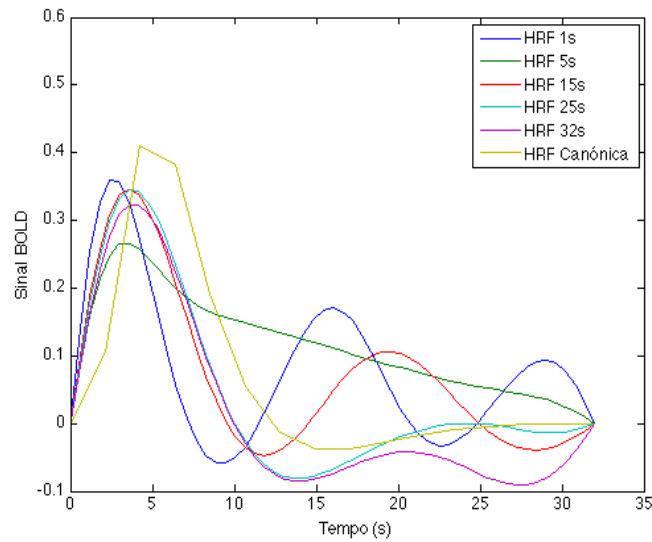
As zonas de activação estão localizadas nos intervalos (12,13) s e (95,131) s simulando dados reais ictais de uma crise epiléptica e a duração da HRF foi ajustada para 32 s no sentido de observar quaisquer diferenças relevantes em relação ao tempo *default* do PyHRF de 25 s, ou seja, se o algoritmo tem um comportamento diverso quando a HRF calculada apresenta uma duração maior que os 25 s por defeito.

É possível observar na Figura 3.11 que, tal como na Figura 3.10, a forma da HRF obtida assemelha-se à sua forma canónica, sendo o tempo para o pico neste caso bastante semelhante às duas. As diferenças são drásticas quando escolhido um intervalo fora do paradigma de activação (interictal), comprovando a total funcionalidade do algoritmo.



**Figura 3.11:** Comparação entre a HRF resultante da simulação 2 dentro da zona de activação (12,13)-(95,131) s (azul) e fora desta (preta). É possível verificar que a HRF no intervalo definido como ictal assemelha-se à sua forma canónica (vermelha) enquanto que fora da zona considerada ictal (intervalo interictal) apresenta uma forma bastante irregular.

Como última simulação (simulação 3) foi testada a capacidade do PyHRF para calcular uma certa HRF com diferentes períodos de duração de estímulo. Para tal, foram elaborados cinco sinais diferentes considerando estímulos com diferentes durações de: 1, 5, 15, 25 e 32 segundos. Estes cinco sinais utilizam os mesmos parâmetros da simulação 2 e correspondem a um estímulo único durante o tempo total de aquisição (357 s). A Figura 3.12 representa o resultado das HRF calculadas para o efeito incluindo também a forma canónica para referência.



**Figura 3.12:** Gráfico das HRF resultantes da simulação 3. É possível verificar que as HRF para 25 (cíano) e 32 (lilás) s são as que mais se aproximam da versão canónica utilizada para gerar a série temporal.

Na Tabela 3.1 são apresentados os dados relativos à simulação 3. Nesta são analisados os valores para cada uma das HRFs (com estímulos de 1, 5, 15, 25 e 32 s) da  $A_{pico}$ ,  $\Delta A_{pico}$ , Tempo p/Pico,  $\Delta_{Tempo\ p/Pico}$ , FWHM,  $\Delta_{FWHM}$  e a norma dos resíduos. Sendo  $\Delta$  a diferença entre o valor de referência da canónica e o da respectiva HRF em análise.

HRF (s)	$A_{pico}$	$\Delta A_{pico}$	Tempo p/Pico (s)	$\Delta_{Tempo\ p/Pico}$ (s)	FWHM (s)	$\Delta_{FWHM}$	Norma dos Resíduos
1	0,36	0,05	2,37	1,90	4,35	1,20	0,58
5	0,27	0,15	3,56	0,71	12,06	-6,52	0,43
15	0,35	0,07	3,56	0,71	5,78	-0,23	0,36
25	0,35	0,07	3,56	0,71	6,15	-0,60	0,25
32	0,32	0,09	4,15	0,12	6,19	-0,64	0,30
Canónica	0,41	-	4,27	-	5,55	-	.

**Tabela 3.1:** Dados obtidos na simulação 3 para cada HRF, comparando os mesmos com os valores da HRF canónica. Foram calculados os valores para a  $A_{pico}$ , a  $\Delta A_{pico}$ , o tempo para o pico, a  $\Delta_{Tempo\ p/Pico}$ , a FWHM, a  $\Delta_{FWHM}$  e a norma dos resíduos.  $\Delta$  é a diferença entre o valor da canónica e o da respectiva HRF

Através da Tabela 3.1 é possível concluir que as HRF para 25 e 32 s são as que mais se aproximam da HRF canónica, apresentando a norma dos resíduos mais baixa (0,25 e 0,30, respectivamente).

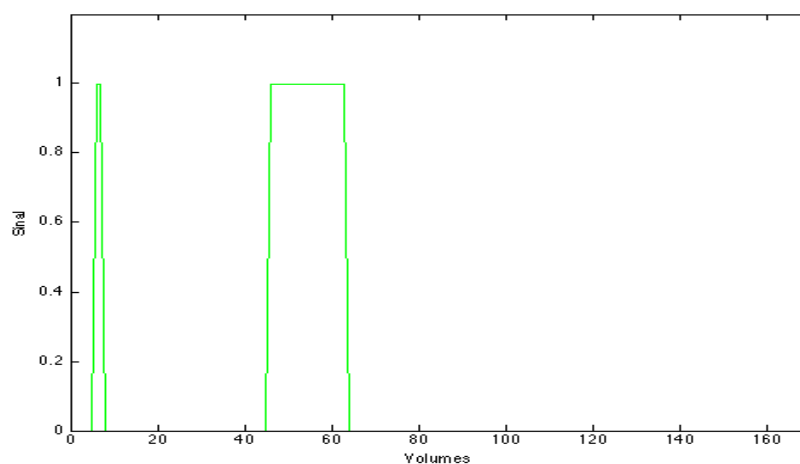
De notar também que a sensibilidade do PyHRF aumentou à medida que a duração dos estímulos foi crescendo, sendo que os resultados para as duas primeiras HRF dos estímulos 1 e 5 s foram os que se apresentaram mais divergentes em respeito à HRF canónica.

### 3.6. Processo de Desconvolução

Como referido no Capítulo 2.4, a resposta hemodinâmica obtida no PyHRF é utilizada no processo de desconvolução com vista a obter uma série temporal que descreva de forma mais fiel a actividade neuronal da área cerebral em estudo.

Foi utilizada a versão do MatLab R2012a para proceder à desconvolução da HRF com o sinal BOLD tendo sido elaborado um *script* para o efeito. Este *script* traduz a fórmula de desconvolução de Glover [48] (Capítulo 2, equação 2.7 ) e grava as séries temporais resultantes em formato *.mat* para posterior utilização.

Para avaliar a total funcionalidade do *script* foi utilizado um exemplo composto por um sinal  $s(t)$  de 170 volumes com dois estímulos bem definidos como a Figura 3.13 pretende reproduzir.



**Figura 3.13:** Sinal utilizado para averiguar a total funcionalidade do *script* para a desconvolução hemodinâmica, composto por 170 volumes e dois estímulos bem definidos nos volumes (6,7) e (46,63).

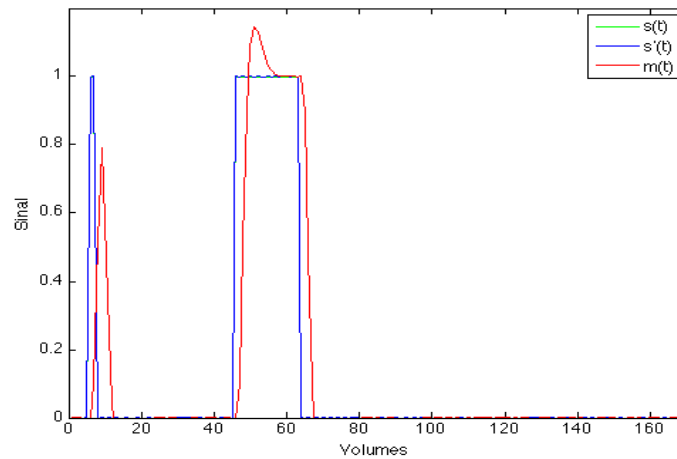
Em seguida, foi criado um sinal BOLD artificial  $m(t)$  composto pela convolução de  $s(t)$  com a HRF canônica, adicionando-se um vector de ruído aleatório (equação 3.3), com  $noise$  a ser uma constante definida pelo utilizador no MatLab.

$$n(t) = randn(1, length(m(t))) * noise \quad (3.3)$$

Esta constante foi utilizada para analisar a fiabilidade da desconvolução calculando a RSR (Relação Sinal-Ruído) dos dados em teste através da equação 3.4 [75].

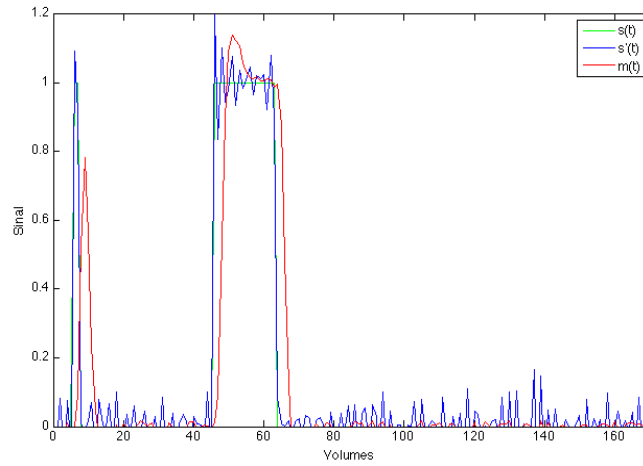
$$RSR = \frac{\bar{m}(t)}{\sigma(n(t))} \quad (3.4)$$

Utilizando um valor de  $noise=0,001$ , a RSR apresentou um valor aproximado de 48 db e uma desconvolução  $s'(t)$  bastante satisfatória, como mostra a Figura 3.14.



**Figura 3.14:** Comparação entre os sinais  $s(t)$  (verde),  $m(t)$  (vermelho) e  $s'(t)$  (azul) utilizando o script de teste e com  $noise=0,001$ . É possível verificar que  $s'(t)$  recuperou a posição temporal dos picos de  $s(t)$  apresentando uma RSR aproximada de 48 db.

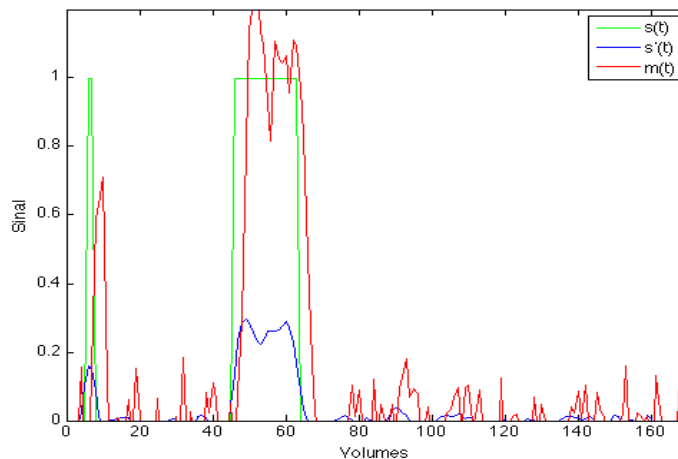
Alterando novamente o valor de  $noise$  para 0,01, verifica-se que os resultados da desconvolução embora possam ser considerados satisfatórios, apresentam algum ruído como se observa pela Figura 3.15. A RSR calculada para este caso foi de, aproximadamente, 29 db.



**Figura 3.15:** Comparação entre os sinais  $s(t)$  (verde),  $m(t)$  (vermelho) e  $s'(t)$  (azul) desta vez um  $noise=0,01$ . É possível verificar que  $s'(t)$  recuperou a posição temporal dos picos de  $s(t)$  embora com algum ruído presente e apresentando uma RSR aproximada de 29 db.

Aumentando mais uma vez o valor do  $noise$  para 0,1, os resultados apresentados na Figura 3.16 são inferiores aos últimos dois casos, sendo observada uma redução de amplitude no sinal  $s'(t)$ . A RSR calculada foi de 10 db, aproximadamente.

É então possível afirmar que a qualidade da desconvolução apresentada pela fórmula de Glover está intrinsecamente ligada à RSR dos dados em estudo, sendo que quanto mais alto for o valor da RSR (em db) melhor será a aproximação  $s'(t)$  ao sinal original  $s(t)$ .



**Figura 3.16:** Comparação entre os sinais  $s(t)$  (verde),  $m(t)$  (vermelho) e  $s'(t)$  (azul) com  $noise=0,1$ . Vemos que  $s'(t)$  recuperou parcialmente a posição temporal dos picos de  $s(t)$  mas difere bastante em termos de amplitude do sinal  $s(t)$ , apresentando uma RSR aproximada de 10 db.

### 3.7. Análise da Conectividade Efectiva

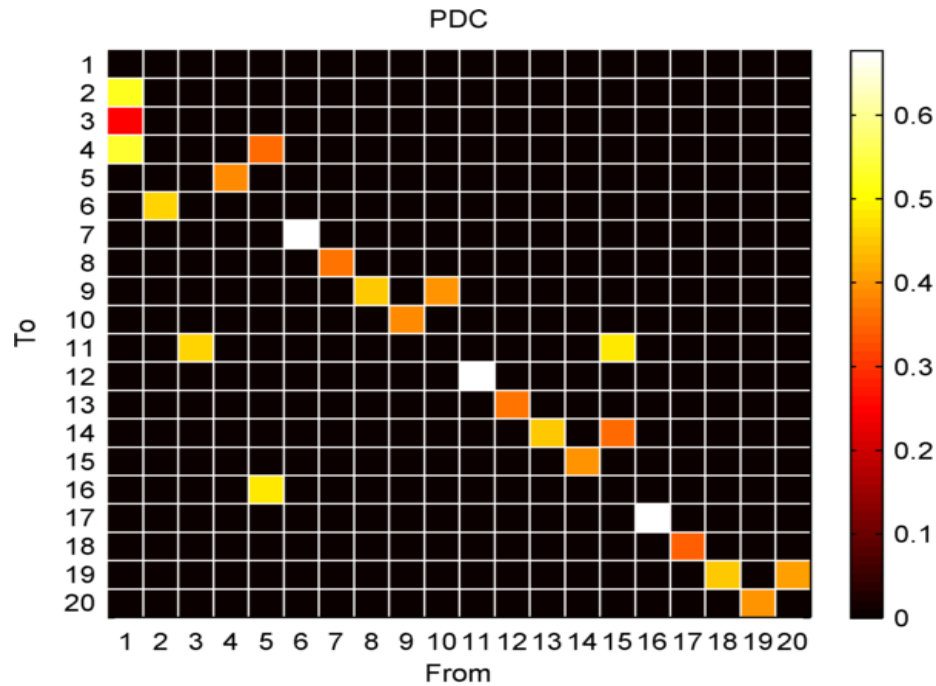
A análise da conectividade efectiva foi realizada através da utilização da *toolbox* GCTools [76] para MatLab.

Utilizando as séries temporais desconvoluídas das regiões em análise na secção anterior e inserindo-as numa matriz tal que [*Nº de séries a analisar* × *Nº de Scans de cada série*], é possível realizar uma análise da causalidade de Granger, mais precisamente através da fórmula de coerência parcialmente direccionada (PDC), referida no Capítulo 2, equação 2.11. Todas as séries foram normalizadas através do comando *zscore* do MatLab antes de serem inseridas na matriz de análise.

A informação necessária a introduzir nos parâmetros de opção da *toolbox* referente aos dados fMRI em estudo é apenas da frequência de amostragem ( $f_a = 1/TR$ ) sendo todos os outros parâmetros mantidos como *default* e o método de análise definido como PDC. Não foi utilizado nenhum *threshold* nas análises efectuadas. É possível também alterar o aspecto gráfico da matriz resultante para uma melhor compreensão e leitura dos resultados finais.

A Figura 3.17 representa uma análise PDC realizada com a *toolbox* GCTools a dados de exemplo [76]. Nesta, as regiões das séries temporais em análise estão representadas pelos números de 1 a 20.

As colunas representam a informação gerada e as linhas da matriz a informação recebida, ou seja, se ao lermos a linha de uma certa região e esta possuir valores positivos ( $>0$ ) para todas as posições, exceptuando ela própria, pode fortemente significar que estamos na presença de uma região onde o fluxo de informação termina. O mesmo raciocínio aplica-se ao ler uma coluna, onde a existência de valores superiores a zero pode indicar que estamos na presença da origem do fluxo de informação.



**Figura 3.17:** Análise PDC a vinte regiões caracterizadas pelas suas séries temporais resultantes como demonstração para a *toolbox* GCTools. As linhas da matriz representam a informação recebida e as colunas a informação gerada. Podemos, por exemplo, observar que a região 1 tem uma forte relação de causalidade com as regiões 2 e 4 [76].



## Resultados Experimentais

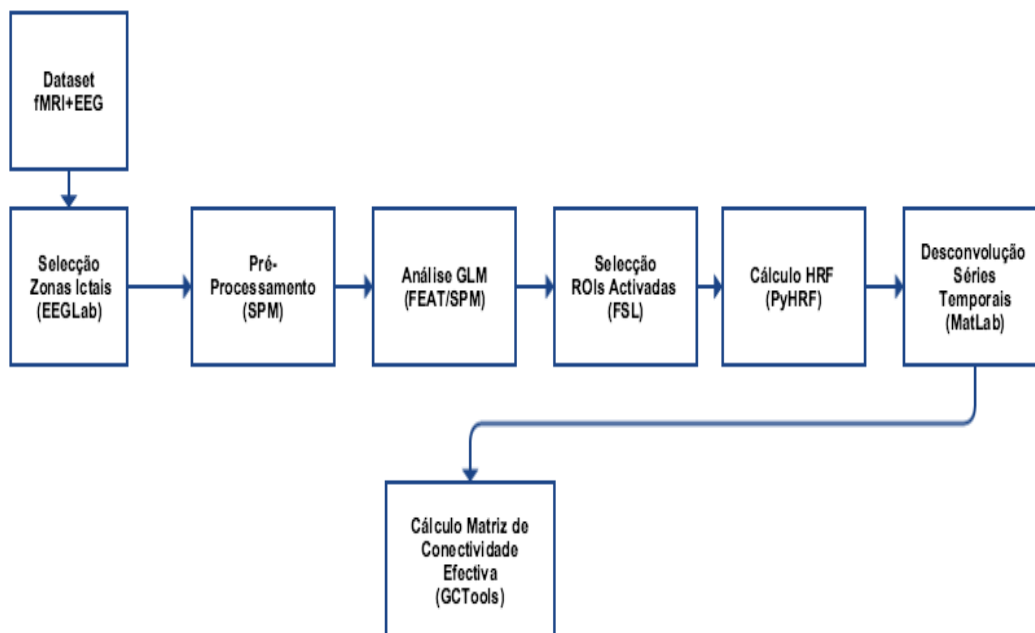
Este capítulo tem como objectivo explicitar e discutir os métodos de análise (Capítulo 3), utilizando-os num contexto de dados reais de fMRI+EEG facultados para a presente dissertação. Foram utilizados dois grupos de dados distintos e não-relacionados entre si de pacientes diagnosticados com diferentes tipos de epilepsia. Os dados serão apresentados descrevendo o contexto clínico em que se inserem, o método para aquisição dos dados, o pré-processamento envolvido, a análise das regiões activadas, o cálculo das HRF específicas para cada região e a respectiva desconvolução das séries temporais incorporando devidamente este novo factor. Por fim, a análise da conectividade efectiva, utilizando o método MVAR e o descritor PDC, é descrita.

### 4.1. Descrição Geral do Processo

Todos os dados analisados na presente dissertação foram sujeitos a um processo estruturado e ilustrado na Figura 4.1:

- Análise do EEG fornecido com os dados BOLD do paciente através do pacote de *software* EEGLAB [77], demarcando com auxílio médico profissional os intervalos de tempo onde foram verificados períodos de crise ictal;
- Pré-processamento dos dados BOLD utilizando o pacote de *software* SPM8;
- Análise GLM dos dados pré-processados utilizando uma HRF canónica e obtendo um mapa neuronal de regiões activadas
- Criação de ROIs para as regiões activadas utilizando o programa FSL;

- Utilização das ROIs previamente delimitadas no pacote de software PyHRF, obtendo-se assim HRF específicas para cada região;
- Desconvolução das séries temporais de cada ROI com as HRF específicas obtidas pelo PyHRF no passo anterior utilizando o *software* MatLab;
- Utilização do pacote de *software* GCTools para a aplicação de uma análise da causalidade de Granger, através da implementação do modelo MVAR e do descritor PDC às séries temporais de cada ROI, obtendo uma matriz de conectividade efectiva.



**Figura 4.1:** Esquema do processo de análise dos dados da presente dissertação. Os dados são previamente analisados utilizando o EEGLabs, demarcando com ajuda médica profissional as zonas ictais. Em seguida, os dados são pré-processados para uma análise GLM com HRF canónica. O objectivo será a criação de ROIs em regiões activadas para, em seguida, calcular a respectiva HRF utilizando o PyHRF. As séries temporais de cada ROI são depois desconvoluídas e utilizadas no cálculo da matriz de conectividade efectiva através do GCTools.

## 4.2. Paciente A

### 4.2.1. Contexto Clínico

O dados obtidos para o Paciente A são referentes a uma criança de 2 anos, do sexo feminino, diagnosticada com SW, também conhecida por espasmos epilépticos.

O padrão apresentado pelo EEG do paciente durante uma crise (período ictal) é de uma dessincronização presente em segundo plano com picos de actividade rápida e dessincronizada na região dos eléctrodos fronto-temporal direita espalhando-se para a região fronto-temporal esquerda. Estes períodos ictais apresentam uma frequência de mais de vinte crises por dia com uma duração média de entre um a três minutos.

### 4.2.2. Aquisição dos Dados

A aquisição simultânea dos dados EEG+fMRI, foi realizada num scanner de ressonância magnética (RM) de 1,5 T (GE Cvi/NVi, *Milwaukee*) no Centro Hospital de Lisboa Ocidental (Lisboa, Portugal), enquanto que a aquisição EEG foi continuamente gravada utilizando um sistema de 37 canais (*Maglink, Neuroscan, Charlotte*).

As imagens fMRI foram adquiridas através de uma sequência EPI (orientação axial), com um TR de 2,1 s e um TE de 35 ms. Foram adquiridos 170 volumes por cada sessão, tendo sido realizadas seis sessões. A ordem de aquisição foi regular ascendente (Tabela 4.1). A frequência de aquisição foi de  $f_a \approx 0,48$ .

Paciente	TR (s)	TE (ms)	Resolução Espacial (mm)	Nº Volumes p/Sessão	Ordem de Aquisição
A	2,1	35	4,38 x 4,38 x 5	170	Regular As- cendente

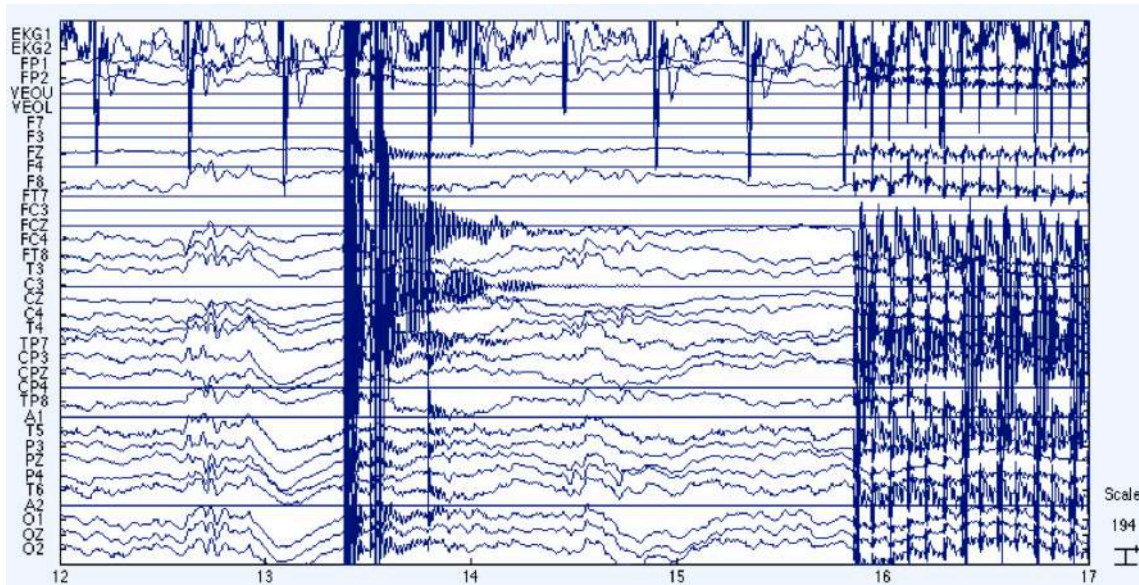
**Tabela 4.1:** Dados relativos à aquisição fMRI do Paciente A.

### 4.2.3. Pré-Processamento

Os dados relativos ao EEG do Paciente A foram pré-processados utilizando o software Scan 4.3 [78] para assim retirar os artefactos de gradiente. Em seguida, o sinal filtrado foi observado no pacote de software EEGLAB [77] por um médico neurologista experiente demarcando os intervalos considerados ictais presentes na última sessão registada. Na Figura 4.1 é possível observar o

primeiro intervalo ictal, caracterizado por um padrão de ondas com amplitudes bastante maiores do que o plano de fundo geral.

As crises ictais foram definidas nos intervalos de tempo (12,13) e (95,131) s, correspondentes aos volumes (6,7) e (46,63).



**Figura 4.1:** Primeiro intervalo ictal do Paciente A demonstrando a existência de ondas de padrão irregular e com amplitudes superiores ao plano de fundo geral. O eixo das abcissas corresponde ao tempo (s) e o das ordenadas a cada canal EEG analisado (37 no total). As imagens BOLD foram adquiridas a partir do primeiro segundo de gravação EEG.

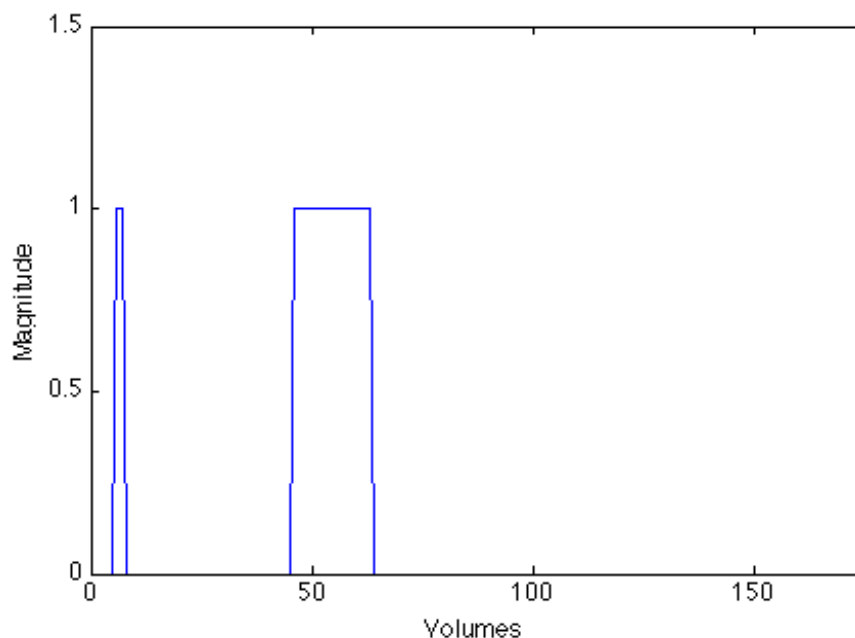
Em seguida, as respectivas imagens fMRI foram pré-processadas. Para tal, recorreu-se ao pacote de *software* SPM8 para proceder ao realinhamento, à correcção *slice-timing* e ao *smoothing* espacial com um *kernel* gaussiano de  $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$  (FWHM) das imagens. De referir que o primeiro volume foi descartado durante o pré-processamento. A RSR calculada foi de, aproximadamente, 20 db.

#### 4.2.4. Análise GLM

A análise GLM realizada tem como objectivo principal obter um aspecto geral das regiões cerebrais activadas aquando das crises ictais descritas na secção 4.2.1.

Para tal, utilizou-se novamente o pacote de *software* SPM8 e os dados já processados, convoluindo o período ictal (designado como “condição”) (Figura 4.2) com uma HRF canónica e as suas respectivas derivadas temporal e de dispersão, permitindo assim uma maior variabilidade e flexibilidade nos resultados.

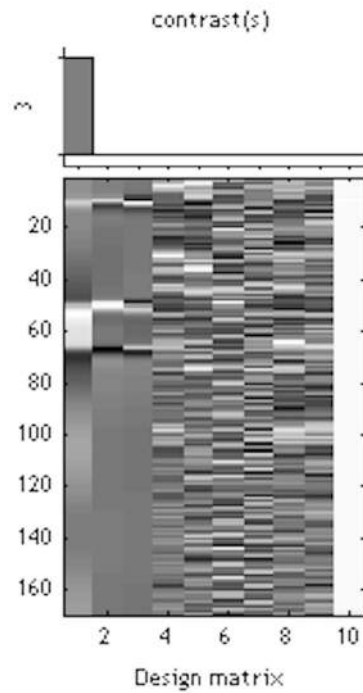
As estimativas dos parâmetros de movimento calculadas durante o realinhamento das imagens foram incluídas num regressor de efeitos não desejados, permitindo assim remover qualquer influência de artefactos de movimento.



**Figura 4.2:** Representação gráfica do período de actividade ictal no Paciente A nos volumes (6,7) e (46,63) utilizada como condição na análise GLM efectuada.

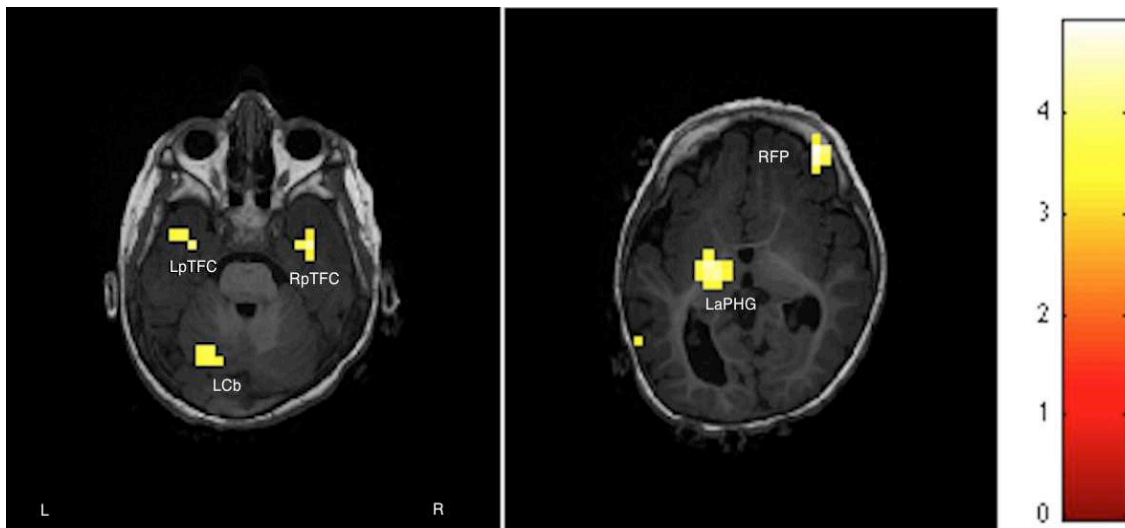
Foi utilizado um *t-contrast* positivo com um nível de significância  $p_{value} = 0,001$  *uncorrected*. Como é possível verificar na Figura 4.3, a primeira matriz, *contrast(s)*, incide sobre o factor de ponderação utilizado, neste caso um *t-contrast* positivo.

A segunda matriz, *design*, possui no eixo das abcissas dez colunas representando as primeiras três a convolução do período ictal com a HRF canónica e a suas derivadas no tempo e de dispersão, as seguintes seis os regressores de movimento calculados no realinhamento e que significam os parâmetros relacionados com o movimento do paciente que foram removidos e a última coluna corresponde simplesmente à média do sinal, que é assim removida. O eixo das ordenadas, por sua vez, representa os instantes da aquisição ordenados por ordem cronológica de cima para baixo.



**Figura 4.3:** Análise GLM realizada no pacote de software SPM8 para o Paciente A. A matriz *contrast(s)*, representa o *t*-contrast utilizado (com  $p_{value} = 0,001$  *uncorrected*) e a matriz *design*, possui no eixo das abcissas a HRF canónica, as suas derivadas (tempo e dispersão) e os seis regressores de movimento (três representando as dimensões da translação e três outras os respectivos eixos de rotação), respectivamente. A última coluna corresponde à média. No eixo das ordenadas temos os instantes da aquisição (169).

As zonas activadas de maior relevância através da análise GLM estão ilustradas na Figura 4.4 ( $p_{value} = 0,001$  *uncorrected*).



**Figura 4.4:** Zonas cerebrais activadas pela análise GLM realizada ao Paciente A. É possível observar a presença de cinco grandes regiões (amarelo) activadas no período designado como ictal. Foi utilizado um *t*-contrast positivo com um  $p_{value} = 0,001$  *uncorrected*.

#### 4.2.5. Análise PyHRF

As regiões activadas pela análise GLM, denominadas ROIs, foram sujeitas a uma transformação geométrica para o espaço *standard* MNI152 [79]. Para tal, procedeu-se ao alinhamento da imagem funcional com a respectiva imagem anatómica, sendo esta em seguida normalizada para o espaço *standard*.

As matrizes resultantes destas transformações foram concatenadas para obter a matriz de transformação geométrica (da Imagem Funcional para o Espaço *Standard*) pretendida. Todas as operações foram realizadas através da opção “FLIRT-Linear Registration” presente no pacote de software FSL.

A matriz de transformação foi depois utilizada na função “Apply XFM” do software FSL para obter as regiões activadas no espaço *standard* e assim proceder à sua identificação:

- *Left Cerebellum* (LCb);
- *Right posterior Temporal Fusiform Cortex* (RpTFC);
- *Left posterior Temporal Fusiform Cortex* (LpTFC);
- *Left anterior Temporal Fusiform Cortex* (LaTFC);
- *Left anterior ParaHippocampal Gyrus* (LaPHG);
- *Right Frontal Pole* (RFP).

Os acrónimos serão doravante utilizados sendo que as denominações “left” e “right” dizem respeito aos hemisférios esquerdo e direito, respectivamente.

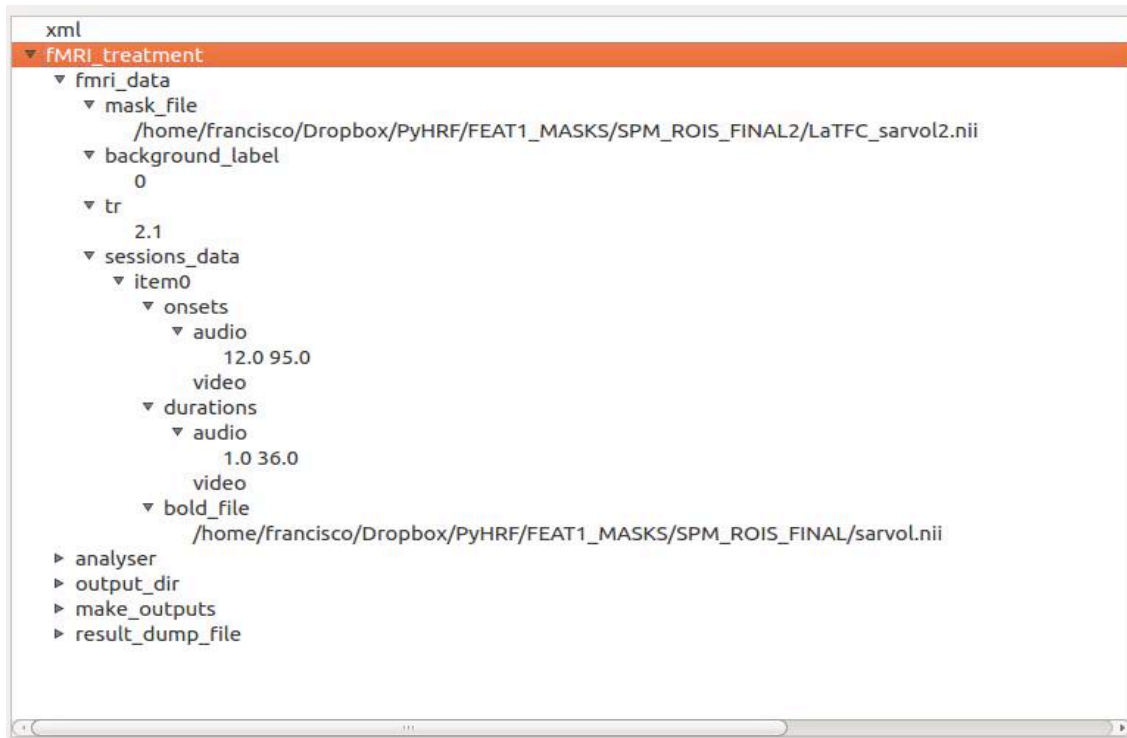
Para cada uma das seis ROIs, realizou-se no pacote de software PyHRF uma análise JDE com o intuito de obter uma HRF específica tendo em conta o intervalo de tempo das crises ictais anteriormente explicitadas do Paciente A.

Foram criados seis ficheiros .xml, idênticos entre si, contendo os parâmetros para análise. Cada .xml possui a indicação do directório onde está presente o ficheiro BOLD 4D (3D+tempo) e o ficheiro da ROI a analisar (3D).

A indicação do período ictal está presente nos parâmetros “onsets” e “durations” sendo que os labels “audio” e “video” não possuem relevância.

Todos os parâmetros avançados da secção “analyser” foram deixados como *default* e os *outputs* gerados pelo algoritmo mantidos no directório de origem do ficheiro .xml.

A Figura 4.5 exemplifica o aspecto geral do ficheiro .xml sendo que o único parâmetro variável entre ROIs é o campo “*mask\_file*”.



**Figura 4.5:** Aspecto geral do ficheiro .xml utilizado para o cálculo das ROIs em análise (neste caso para a região LaTFC). O ficheiro BOLD (3D+tempo) utilizado no campo “*bold\_file*” é o resultado final do pré-processamento anteriormente efectuado. O campo “*mask\_file*” refere-se à ROI (ficheiro 3D) em análise e os campos “*onsets*” e “*durations*” explicitam os intervalos de tempo da crise epiléptica (12,13) e (95,131) s.

O procedimento foi repetido para cada ROI e os *outputs* das HRF específicas para cada região (em formato *.nifti*) foram visualizados através do MatLab.

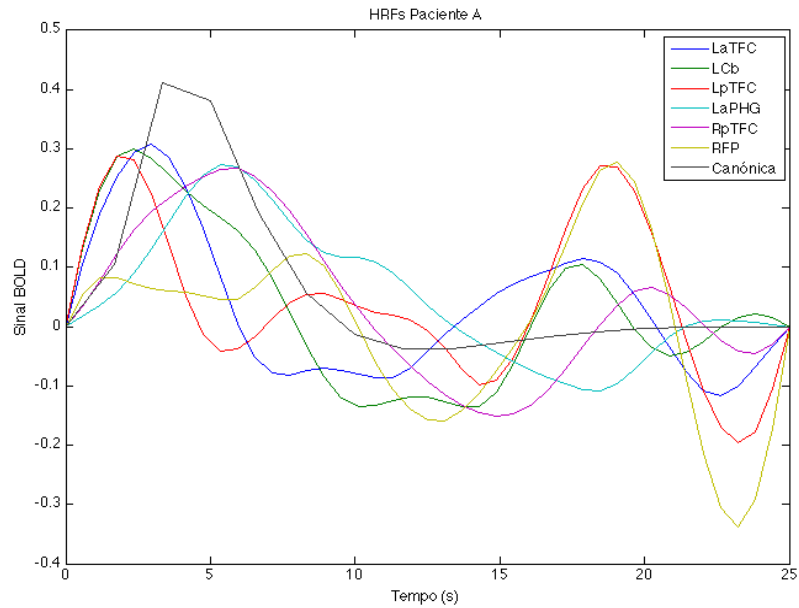
A Figura 4.6 representa o aspecto resultante das HRFs calculadas pelo PyHRF para cada um das seis ROIs em análise. A preto, temos a HRF canónica como referência sendo que as cores para as restantes regiões foram atribuídas de forma aleatória.

É visível a presença em todas as HRF, excepto na correspondente à ROI RFP (amarelo) de um pico bem definido. As diferenças entre ROIs de tempo-para-pico em relação à canónica são de realçar nestes resultados.

É também bastante notória a presença em cinco ROIs de um segundo pico seguido de um *undershoot*, presente a partir dos 15 s, devido à duração curta de

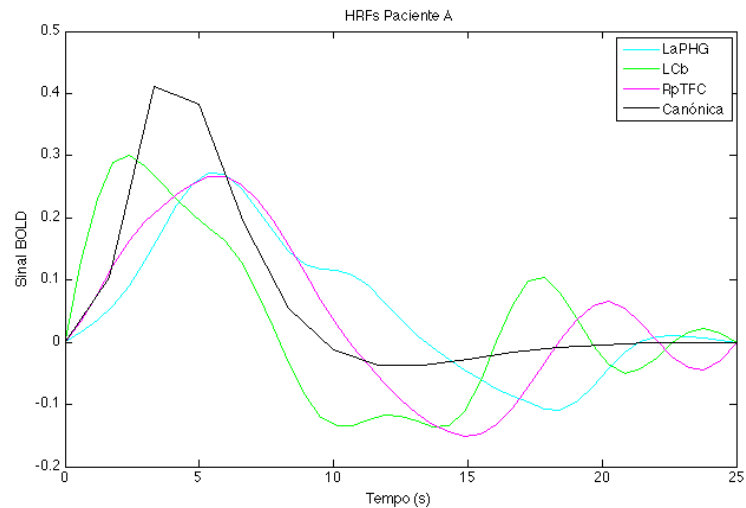


um dos estímulos (secção 3.5). Apenas na HRF para LaPHG (cíano) tal pico não está presente.



**Figura 4.6:** Gráfico das seis HRFs calculadas com o PyHRF, incluindo também a canónica para referência. É possível observar que embora RFP não apresente um pico bem definido, todas as restantes HRF apresentam um pico definido e semelhante ao apresentado pela canónica mas divergente no valor de tempo-para-pico. De referir também a presença de um segundo pico (exceptuando em LaPHG) a partir dos 15 s, para o qual não existe uma explicação óbvia.

A Figura 4.7 apresenta, por sua vez, somente as regiões com um comportamento mais próximo da canónica.



**Figura 4.7:** HRFs para as regiões LaPHG (cíano), LCb (verde) e RpTFC (magenta). As três HRFs revelaram um comportamento próximo ao da canónica (preto).

#### 4.2.6. Desconvolução da Resposta Hemodinâmica

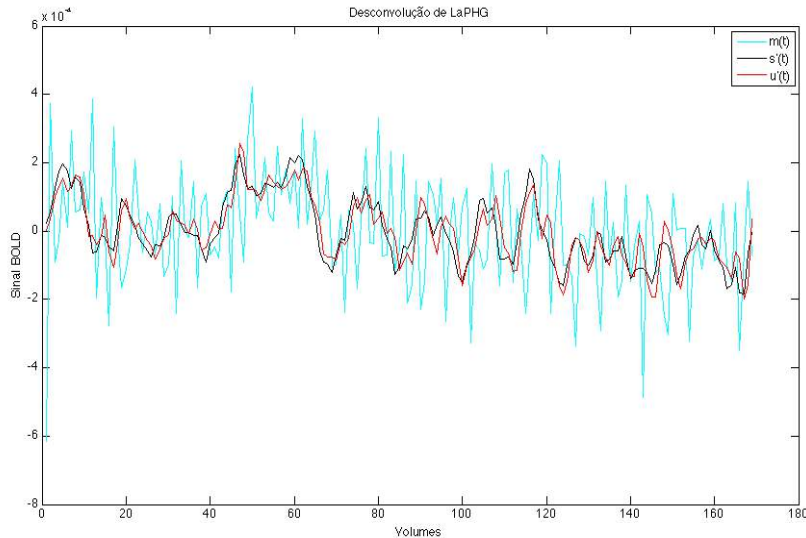
Para cada HRF obtida no processo descrito na secção 4.2.3 foi utilizado um *script* no software MatLab, elaborado propositadamente para este efeito, com o intuito de obter uma nova série temporal para cada ROI desconvoluída segundo a fórmula de Glover (equação 4.1), adaptada para o contexto da situação.

$$s'(t)_{ROI} = FT^{-1} \left\{ \frac{HRF_{ROI}^*(\omega)M(\omega)_{ROI}}{|HRF(\omega)_{ROI}|^2 + |\bar{N}(\omega)_0|^2} \right\} \quad (4.1)$$

Neste caso, a nova série temporal  $s'(t)_{ROI}$  desconvoluída, terá como parâmetros a HRF de cada região calculada através do PyHRF ( $HRF_{ROI}$ ), o sinal BOLD médio medido na região em causa ( $m(t)$ ) e também o respectivo ruído ( $n(t)$ ) da imagem.

O valor do ruído utilizado em cada um dos seis cálculos das séries temporais desconvoluídas foi obtido através da média da densidade espectral elevada ao quadrado, numa região aleatória não activada pela crise ictal.

A Figura 4.8 ilustra a desconvolução da região LaPHG com a sua HRF calculada no PyHRF,  $s'(t)$ , e a comparação com a sua desconvolução utilizando a canónica, ( $u(t)$ ). O sinal BOLD,  $m(t)$ , é também ilustrado para possíveis comparações.



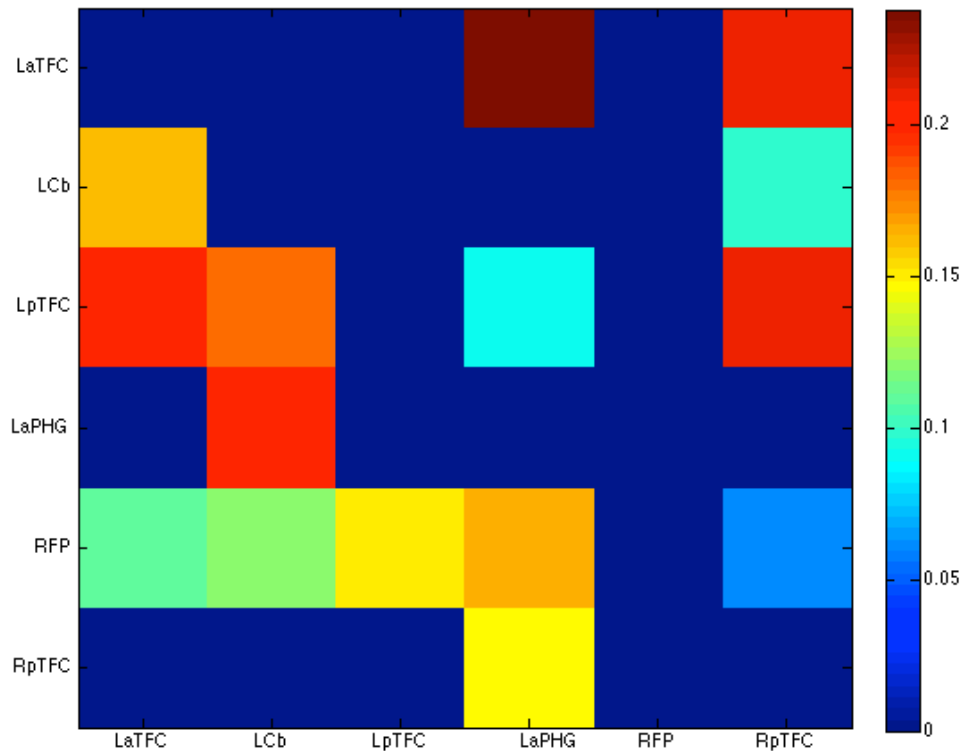
**Figura 4.8:** Comparação entre a série temporal desconvoluída com a HRF específica e calculada no PyHRF (preto) e com a canónica (vermelho) ao longo dos volumes adquiridos. O sinal BOLD (ciano) é também apresentado na ilustração.

#### 4.2.7. Análise da Conectividade Efectiva

Os resultados obtidos através da desconvolução das séries temporais com a sua HRF específica no PyHRF foram submetidos a uma análise da conectividade efectiva através do método MVAR e o seu descritor PDC, comum para a implementação de uma análise da causalidade de Granger (Capítulo 2).

Esta análise utilizou o pacote de software GCTools, agrupando as séries temporais numa matriz de  $6 \times 169$ , onde 6 é o número de regiões em análise e 169 o número total de volumes da série. O parâmetro da frequência de amostragem foi alterado para o respectivo TR do ficheiro BOLD ( $f_a = 1/2,1$ ).

Os resultados são apresentados na Figura 4.9. As colunas da matriz representam a informação gerada (“De”) e as linhas a informação recebida (“Para”).



**Figura 4.9:** Matriz de conectividade efectiva utilizando o regressor PDC do Paciente A com as séries temporais das seis regiões incorporando uma HRF específica. As colunas representam a informação “proveniente de” e as linhas a informação “em direcção a”.

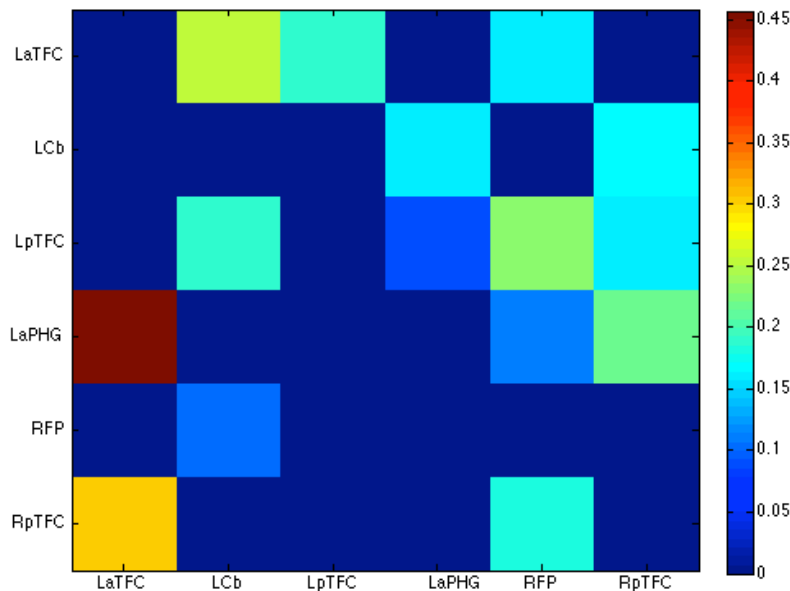
É possível verificar pela observação da matriz que a região RFP não transmite informação a qualquer outra das ROIs apenas recebendo-a de todas

as outras cinco. Este facto poderá levar a concluir que a região RFP é a região onde a dinâmica da crise epiléptica termina.

Por outro lado, a região RpTFC poderá ser considerada como uma possível origem da crise ictal já que somente com a região LaPHG não apresentou uma relação semelhante às outras quatro ROIs. De notar também os valores bastante elevados verificados nas regiões LaTFC, LpTFC. A proximidade anatómica entre estas duas ROIs em relação a RpTFC poderá ser uma causa para este facto.

A Figura 4.10 pretende servir de comparação com os resultados obtidos na matriz de conectividade efectiva anterior (Figura 4.9), utilizando a HRF canónica no processo de desconvolução em vez de uma HRF específica para cada ROI calculada no PyHRF.

Podemos observar que os resultados da matriz são consideravelmente divergentes dos alcançados na Figura 4.9. Nesta, a região RFP não apresenta características de terminal do fluxo de informação, recebendo somente da região LCb. A região RpTFC, por sua vez, também não se apresenta como uma possível origem da rede, transmitindo informação somente a três outras ROIs. Estas diferenças estarão relacionadas com as divergências entre as posições dos picos nas HRFs obtidas, entre si e quando comparadas com a canónica.



**Figura 4.10:** Matriz de conectividade efectiva do Paciente A utilizando o regressor PDC com as séries temporais das seis regiões incorporando em todas a HRF canónica. As colunas representam a informação “proveniente de” e as linhas a informação “em direcção a”.

### 4.3. Paciente B

#### 4.3.1. Contexto Clínico

Os dados obtidos para o Paciente B são referentes a uma criança do sexo masculino de 11 anos de idade, a tomar medicamentos inibidores para epilepsia generalizada. O doente possui crises de ausência, caracterizadas por uma actividade neuronal generalizada no cérebro inteiro e na sua maioria com uma duração menor que 20 segundos, durante as quais perde a consciência momentaneamente.

O EEG revelou durante as crises um aumento do sinal em todos os canais, existindo, no entanto, uma assimetria notória sendo que o hemisfério esquerdo se revelou muito mais activo que o direito.

#### 4.3.2. Aquisição dos Dados

Os dados do Paciente B foram adquiridos utilizando, para o EEG, um sistema de 32 canais com um canal ECG, compatível com ressonância magnética (*Brain Products*).

A aquisição de imagens foi realizada em simultâneo e utilizando um scanner *Siemens Verio 3T* no Hospital da Luz (Lisboa, Portugal), através de uma sequência EPI de cérebro inteiro, com um TR de 2,5 s, TE de 30 ms, uma resolução espacial de  $3,5 \times 3,5 \times 3,0 \text{ mm}^3$  e uma ordem de aquisição para os cortes intercalada ascendente. Um total de 240 volumes por aquisição (equivalentes a 10 minutos) foram registados num total de três sessões. A frequência de aquisição foi de  $f_a = 0,4$ .

Paciente	TR (s)	TE (ms)	Resolução Espacial ( $\text{mm}^3$ )	Nº Volumes p/Sessão	Ordem de Aquisição
B	2,5	30	$3,5 \times 3,5 \times 3,0$	240	Intercalada Ascendente

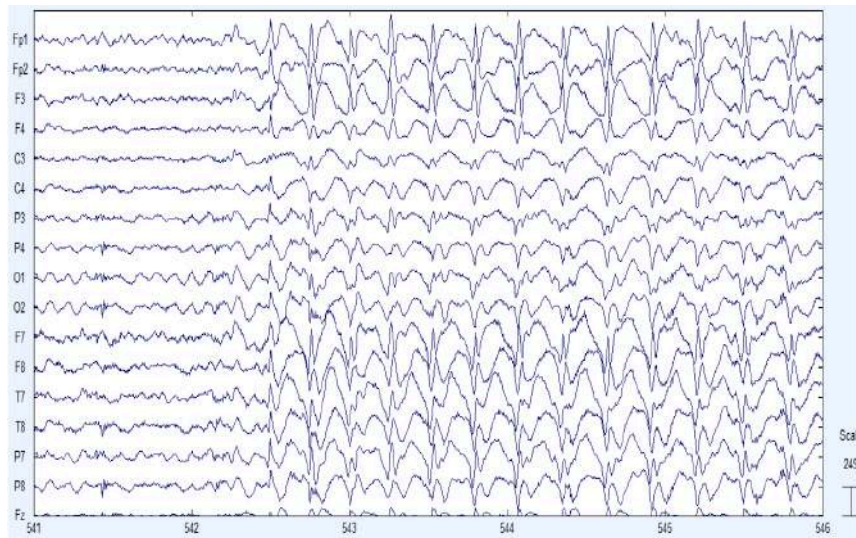
**Tabela 4.2:** Dados relativos à aquisição fMRI do Paciente B.

#### 4.3.3. Pré-Processamento

Os dados referentes à aquisição EEG foram analisados na *toolbox* EEGLAB do MatLab, sendo que a sessão 3 foi descrita por um neurologista experiente como apresentando uma crise ictal no final da aquisição, mais precisamente en-

tre os segundos 535 e 547,5, correspondendo aos volumes 214 até 219 (Figura 4.11).

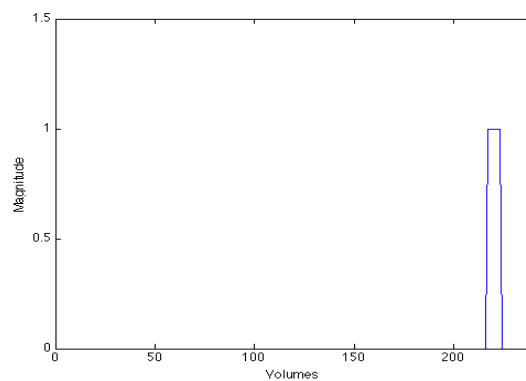
As imagens fMRI foram, por sua vez, pré-processadas utilizando desta vez o *software* FSL. Procedeu-se ao seu realinhamento, à correcção *slice-timing*, à computação dos regressores de movimento através da opção MCFLIRT [80] e ao *smoothing* espacial com um *kernel* gaussiano de  $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$  (FWHM). A RSR calculada foi de, aproximadamente, 24 db.



**Figura 4.11:** Intervalo ictal do Paciente B na última sessão de aquisição. O registo EEG começou antes da aquisição das imagens BOLD. É possível observar que a partir do segundo 542, existe um aumento de amplitude das ondas EEG. O eixo das abcissas corresponde ao tempo (s) e o das ordenadas a uma parte dos canais EEG analisados (34 no total).

#### 4.3.4. Análise GLM

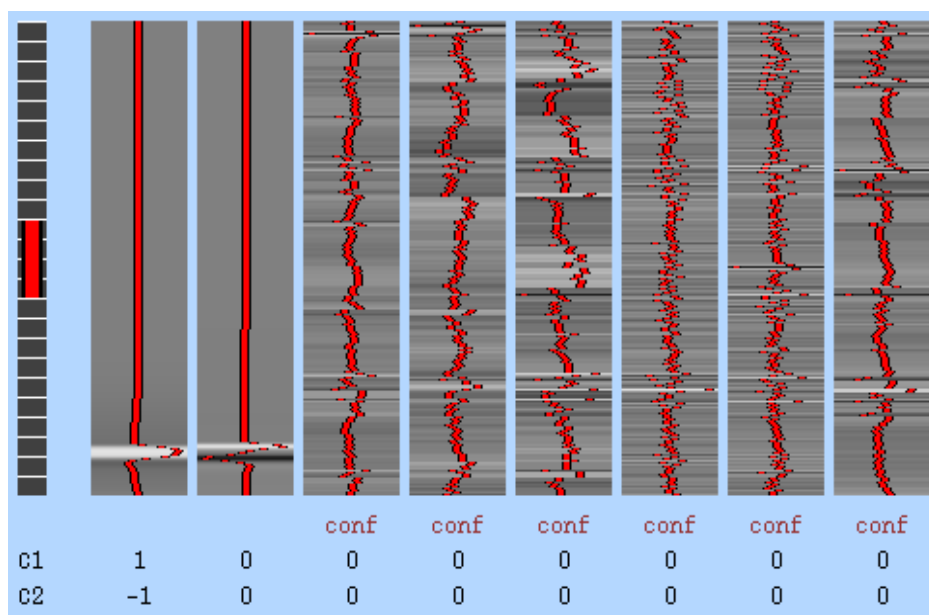
A análise GLM foi também ela realizada no FSL. A Figura 4.12 representa o período ictal utilizado para a convolução com a HRF canónica.



**Figura 4.12:** Representação gráfica do período de actividade ictal no Paciente B ao longo dos 240 volumes adquiridos e presente no intervalo (214,219).

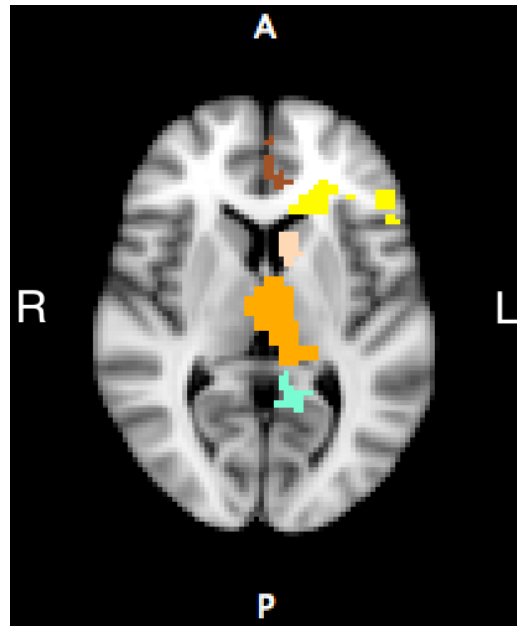
Os resultados da matriz *design* estão presentes na Figura 4.13. É possível observar que as duas primeiras colunas representam o período ictal convoluído com a HRF canónica e a sua derivada temporal, respectivamente. As seguintes colunas representam os regressores de movimento calculados no pré-processamento.

Por sugestão de um neurologista experiente, foram também analisadas as regiões inactivadas pela crise ictal. Para tal, o procedimento foi análogo ao utilizado para as regiões activadas invertendo o *t-contrast* positivo para as regiões activadas para negativo.



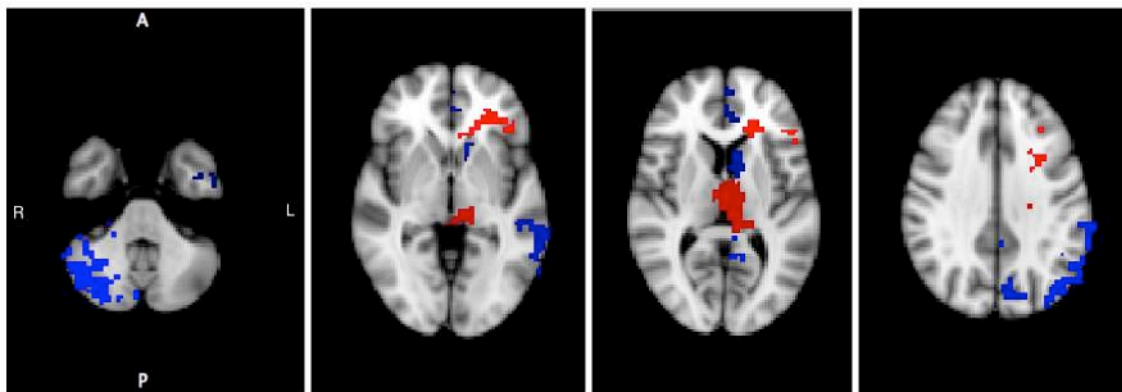
**Figura 4.13:** Análise GLM realizada no pacote de software FSL para o Paciente B. As duas primeiras colunas representam a HRF canónica e a sua derivada temporal convoluídas com o período ictal, respectivamente. As restantes seis colunas representam os regressores de movimento calculados no pré-processamento dos volumes. Os dois *t-contrasts* para as regiões activadas (1) e inactivadas (-1) encontram-se em c1 e c2, respectivamente. Foi utilizado um  $p_{value} = 0,05$  *corrected* para  $z > 2,3$ .

Foi utilizada a função automática de separação de clusters do FSL para obter onze regiões no total, três activadas e oito inactivadas. A Figura 4.14 representa um exemplo de ROIs no espaço *standard*. É possível observar cinco destas regiões, sendo que duas (amarelo e laranja) são áreas activadas e três (azul, castanho e creme) inactivadas. Os *clusters* considerados possuem um  $p_{value} = 0,05$  *corrected* para  $z > 2,3$ .



**Figura 4.14:** Análise GLM do Paciente B com um  $p_{value} = 0,05$  corrected para  $z > 2,3$ . As regiões de cores amarela e laranja correspondem a áreas activadas enquanto que as regiões azul, castanha e creme pertencem a clusters inactivados pela crise ictal.

A Figura 4.15, retirada também ela da análise GLM realizada, pretende realçar a notória assimetria presente durante a crise epilética do Paciente B. A azul estão as zonas inactivadas e a vermelho as zonas activadas. Os *clusters* na imagem possuem um  $p_{value} = 0,05$  corrected para  $z > 2,3$ .



**Figura 4.15:** Análise GLM para o Paciente B onde é claramente visível uma assimetria entre os dois hemisférios, sendo o hemisfério esquerdo predominante. As regiões activadas apresentam-se a vermelho e a azul as regiões inactivadas. Foi utilizado um  $p_{value} = 0,05$  corrected para  $z > 2,3$ .



#### 4.3.5. Análise PyHRF

As regiões activadas e inactivadas pela análise FSL da secção anterior (4.3.4) foram, tal como no Paciente A, sujeitas a um processo de identificação através da sobreposição de um atlas (*Harvard-Oxford cortical and subcortical atlas*) e confirmadas por um neurologista experiente.

Os seus acrónimos serão utilizados para simplificação da escrita e as denominações “*left*” e “*right*” pretendem sinalizar os hemisférios esquerdo e direito, respectivamente. Estão também assinaladas as regiões activadas e inactivadas:

Regiões activadas:

- *Left Frontal Orbital Cortex* (LFOC);
- *Parietal Operculum* (PO);
- *Thalamus* (Thal).

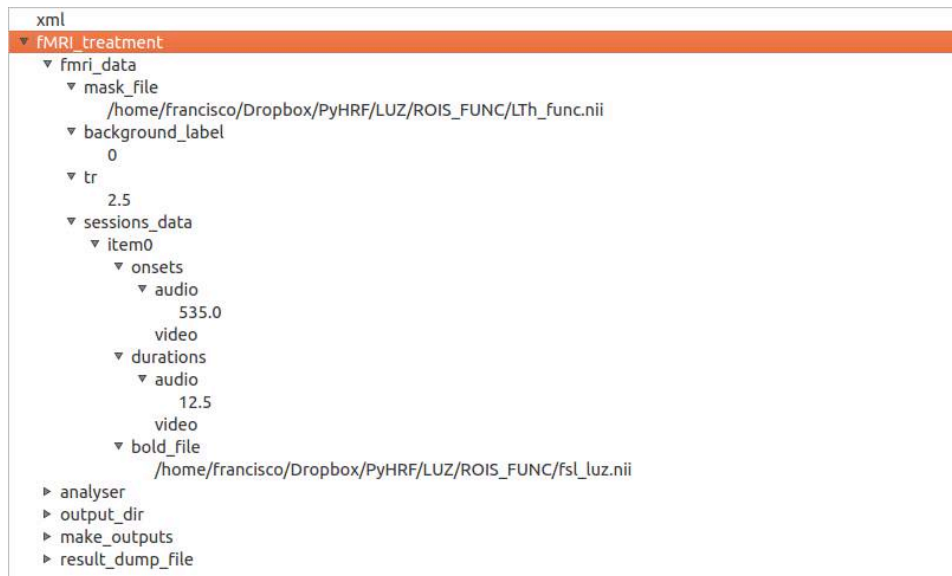
Regiões inactivadas:

- *Caudate* (Caud);
- *Rostral Anterior Cingulate* (RACi);
- *Precuneous Cortex* (PCu);
- *Right Cerebellum* (RCb);
- *Middle Temporal* (MT);
- *Superior Temporal* (ST);
- *Inferior Temporal* (IT);
- *Inferior Parietal Cortex* (IPC).

Semelhante ao processo de obtenção de uma HRF específica para cada ROI do Paciente A, foram criados onze ficheiros .xml correspondendo às onze regiões de interesse obtidas e configurando assim o processo de análise JDE no *software* PyHRF.

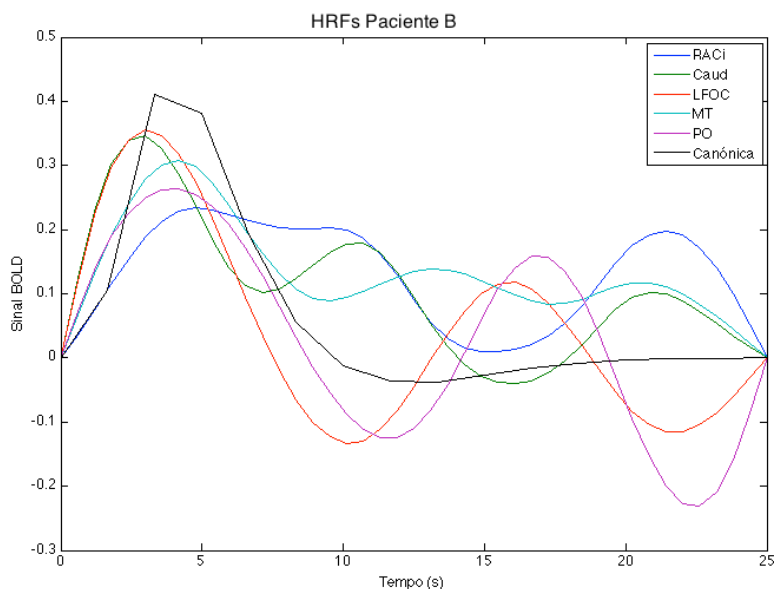
Como *inputs* foram colocados o ficheiro BOLD pré-processado (3D+tempo) e a respectiva ROI em análise (ficheiro 3D). A crise ictal foi definida para todos os .xml no intervalo de tempo (535;547,5) s correspondendo aos volumes (214,219).

O TR foi definido para 2,5 s. A Figura 4.16 ilustra o ficheiro .xml para a região Thal com todos os parâmetros acima referidos.



**Figura 4.16:** Ficheiro .xml utilizado para o cálculo das ROIs em análise (neste caso para a região Thal). O ficheiro BOLD (3D+tempo) utilizado no campo “*bold\_file*” é o resultado final do pré-processamento anteriormente efectuado. O campo “*mask\_file*” refere-se à ROI (ficheiro 3D) em análise e os campos “*onsets*” e “*durations*” à crise ictal, neste caso no período de 535 a 547,5 s.

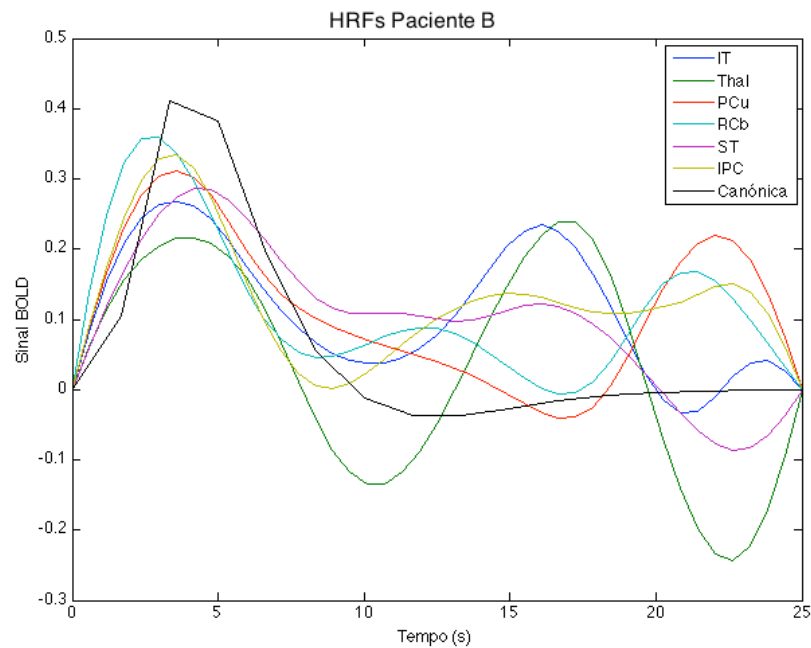
A Figura 4.17 representa o aspecto gráfico das primeiras seis HRFs geradas pelo PyHRF e obtidas utilizando o MatLab. A preto temos a HRF canónica incluída como referência.



**Figura 4.17:** Gráfico de cinco primeiras das HRFs resultantes da análise JDE no PyHRF em função do tempo (s). A preto está representada a canónica.

Tal como no Paciente A, temos a presença de segundos picos a partir dos 15 s devido mais uma vez a artefactos intrínsecos ao algoritmo JDE. De realçar o comportamento da HRF para a ROI RACi (a azul), não possuindo um primeiro pico acentuado divergindo das restantes HRFs específicas e da canónica.

Na Figura 4.18 estão representadas as restantes seis HRFs resultantes da análise no PyHRF para o Paciente B.



**Figura 4.18:** Gráfico das ultimas seis HRFs específicas resultantes da análise GLM para o Paciente B. A curva a preto representa a canónica.

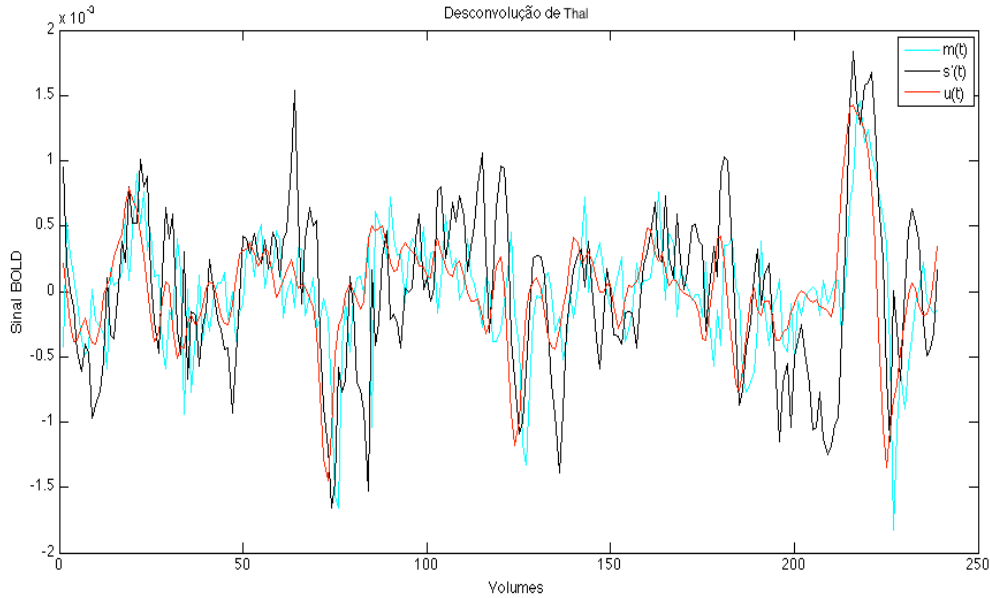
De novo temos para todas as curvas um segundo pico a partir dos 15 s e um comportamento divergente para a região ST quando comparado com as restantes curvas e com a canónica. É importante realçar que o tempo para o primeiro pico em todas as HRFs calculadas é bastante próximo do pico de referência (canónica).

#### 4.3.6. Desconvolução da Resposta Hemodinâmica

Foi utilizada a fórmula de Glover descrita na equação 4.1 e utilizada também para o Paciente A (secção 4.2.6) para obter uma série temporal desconvolvida  $s'(t)_{ROI}$  com a HRF específica ( $HRF_{ROI}$ ), em cada uma das onze regiões activadas ou desactivadas, tal como observado na análise GLM.

O ruído  $n(t)$  do ficheiro BOLD foi obtido através da utilização de uma ROI circunscrita a uma zona não activada, positiva ou negativamente, pela análise GLM no período ictal.

A Figura 4.19 representa, a título de exemplo, a série temporal desconvoluída e normalizada com a sua HRF específica e calculada no PyHRF (preto), com a canónica (vermelho) e o sinal BOLD (ciano) da região Thal. Facilmente se pode ver um pico bastante acentuado nos volumes (214,219), correspondentes à crise epiléptica do Paciente B.



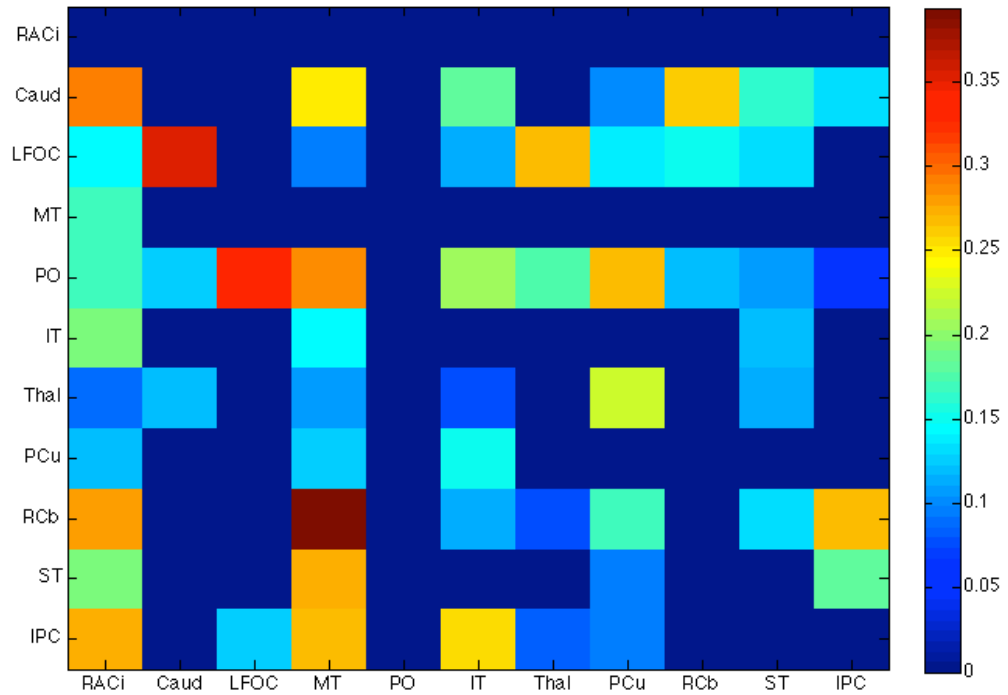
**Figura 4.19:** Comparação entre os resultados da desconvolução da série temporal para a HRF específica da região Thal (preto) e utilizando a canónica (vermelho). A ciano está representado o sinal BOLD ( $m(t)$ ) respectivo. É notória a presença de um pico no intervalo de tempo ictal (volumes 214 a 219).

#### 4.3.7. Análise da Conectividade Efectiva

As séries temporais desconvoluídas com a HRF específica para cada uma das onze regiões foram sujeitas a um método de análise da conectividade efectiva análogo ao Paciente A (secção 4.2.7). Os parâmetros referentes ao Paciente B foram modificados para uma  $f_a = 1/2,5$ .

Novamente utilizando o pacote de software GCTools, as séries temporais foram agrupadas numa matriz de  $11 \times 240$ , sendo 11 o número de regiões em análise e 240 o número total de volumes.

Os resultados são apresentados na Figura 4.20. As colunas da matriz representam a informação gerada (“De”) e as linhas a informação recebida (“Para”).

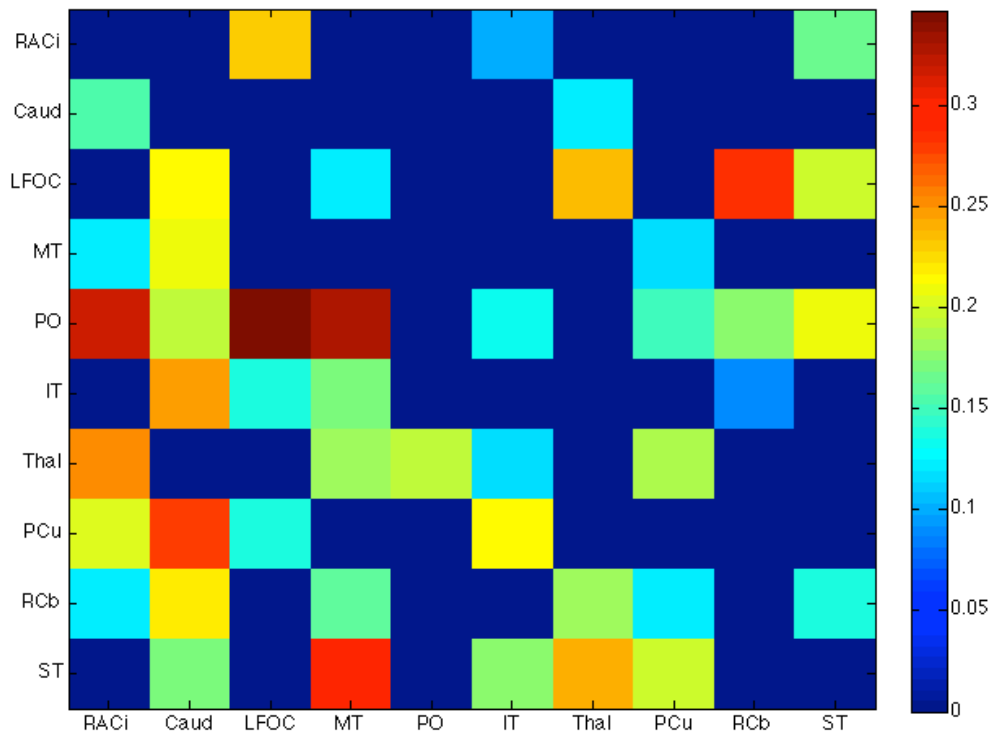


**Figura 4.20:** Matriz de conectividade efectiva utilizando o regressor PDC para o Paciente B e a desconvolução de Glover para incluir em cada série temporal uma HRF específica. As colunas representam a informação “proveniente de” e as linhas a informação “em direcção a”.

É possível verificar na Figura 4.20 que a região RACi afigura-se como potencial origem da dinâmica epiléptica pois não recebe influência causal de nenhuma outra região em análise. É interessante também constatar que a região Thal é, entre as regiões consideradas activadas, a única que envia informação para todas as restantes.

Em relação a um possível fim para a rede neuronal da crise epiléptica podemos concluir que a região LFOC, descrita como activada, afigura-se como provável candidata já que não causa nenhuma das outras dez regiões em análise.

Na Figura 4.21 está representada a matriz de conectividade efectiva utilizando a canónica. O procedimento para a obtenção desta matriz é análogo à matriz anterior variando somente na utilização de uma HRF igual para todas as onze regiões em análise.



**Figura 4.21:** Matriz de conectividade efectiva para o Paciente B utilizando o regressor PDC e a canónica no processo de desconvolução.

É possível verificar que, tal como no Paciente A, os resultados obtidos são consideravelmente divergentes utilizando a canónica. Nesta matriz não existe nenhuma região que não receba informação das outras dez envolvidas, sendo bastante difícil apontar indubitavelmente uma região de origem da dinâmica epiléptica. A região LFOC, no entanto, afigura-se como um possível fim da dinâmica de conectividade efectiva pois apenas não apresenta influências causais do Thal.

## Conclusões e Trabalho Futuro

O capítulo final da presente dissertação visa sumariar o trabalho efectuado e apresentar as conclusões gerais obtidas (secção 5.1) bem como sugerir melhoramentos a realizar em pesquisas futuras (secção 5.2).

### **5.1. Conclusões dos Resultados Obtidos**

O objectivo principal da presente dissertação teve em vista a obtenção de uma matriz de conectividade efectiva para cada paciente analisado; esta matriz foi obtida através da desconvolução das séries temporais intrínsecas de cada região, com uma HRF específica e calculada através do pacote de software PyHRF. O resultado final foi analisado com vista a identificar a dinâmica do fluxo epileptogénico durante uma crise ictal.

Foi também elaborada uma comparação com os resultados obtidos, desconvolvendo as séries temporais com a HRF canónica para as mesmas regiões envolvidas.

No entanto, existiram outros objectivos secundários que mereceram uma análise cuidada, tendo estes sido:

- A implementação e o estudo da fiabilidade do pacote de software PyHRF no contexto de análise das HRFs nas regiões cerebrais dos pacientes em causa;
- A utilização do método de desconvolução através da fórmula de Glover e a sua importância para cálculos de causalidade.

Em relação ao primeiro ponto, a instalação do *software* PyHRF foi morosa, envolvendo um esforço considerável para instalar com sucesso todas as dependências envolvidas e necessárias para o correcto funcionamento do programa.

O programa é compatível com MacOS, no entanto não foi possível instalá-lo correctamente neste SO, tendo sido utilizado uma máquina virtual com o SO *Ubuntu*. Somente neste último caso o PyHRF se revelou completamente funcional.

A curva de aprendizagem é portanto acentuada, sendo obrigatório seguir passo-a-passo o manual de instalação presente no *website* do PyHRF, revelando-se este por vezes incompleto na explicação de alguns detalhes. Não foi ainda possível obter qualquer resposta dos autores aquando do envio de um *email* com dúvidas sobre a utilização do programa.

Apesar das dificuldades iniciais em cima expostas, uma vez instalado, o PyHRF revelou-se uma ferramenta poderosa com funcionalidades não disponíveis noutros pacotes de *software*. A análise JDE, considerada como *default*, permite facilmente obter HRFs calculadas especificamente para uma região de interesse, recorrendo à utilização de ficheiros *.xml*, não sendo necessário a elaboração de um *script* em *Python* para o efeito.

Foi analisada a sensibilidade do programa com dados artificiais, sendo que, para estímulos suficientemente longos (maiores que 25 s) o algoritmo JDE obteve resultados bastante próximos da HRF canónica utilizada nessas simulações.

Em relação à utilização da desconvolução de Glover, é importante realçar a escolha da região considerada como correspondendo a ruído bem como a RSR existente nos dados a analisar. Para utilização no *script* do MatLab foi calculada a média do sinal BOLD nas regiões delimitadas anteriormente.

Foi observado que para RSR menores que 20 db o resultado obtido pela desconvolução é bastante insatisfatório e, no sentido contrário, obtiveram-se resultados análogos ao sinal temporal original com RSR maiores que 45 db.

Para os dados reais a RSR foi de, aproximadamente, 20 db para o Paciente A e 24 db para o Paciente B. Os resultados estão dentro do intervalo satisfatório para uma desconvolução adequada.

Foi feita uma análise de conectividade efectiva para o Paciente A, recorrendo à utilização do PyHRF e da desconvolução de Glover. Os resultados para as HRFs e o comportamento das curvas apresentadas, tendo em conta a idade do paciente e do facto de se tratar de um caso epiléptico, são considerados den-



tro do expectável [81]. Foram também submetidas a um parecer de um neurologista experiente que as considerou como tendo um comportamento satisfatório. O segundo pico que a grande maioria das HRFs apresenta é considerado como um artefacto do algoritmo JDE e foi, portanto, ignorado.

A matriz de conectividade efectiva obtida utilizando as HRFs específicas para cada região salientou a presença de duas possíveis localizações para a origem e fim da dinâmica epiléptica. Este resultado é concordante com os obtidos na literatura [20] e confirmados pelo Dr. Alberto Leal.

A matriz obtida utilizando a desconvolução de Glover com a HRF canónica evidenciou resultados bastante diferentes dos obtidos com o método anterior. Nesta foi impossível evidenciar quer uma possível origem quer um possível fim da rede ictal.

A análise de conectividade efectiva para o Paciente B seguiu, por sugestão do neurologista, com um método ligeiramente diferente. No Paciente B foram analisadas regiões activadas pela crise ictal mas também inactivadas levando a uma selecção de regiões de interesse com base nestes dois parâmetros. Contrariamente ao Paciente A onde as regiões inactivadas se limitavam a um *cluster* de pequenas dimensões, no Paciente B estas revelaram-se bastante mais significativas e com interesse de estudo.

É importante realçar a dificuldade em estudos recentes [82, 83] em obter uma origem e um fim para dinâmica epiléptica em doentes com epilepsia generalizada com crises de ausência devido à sua rápida propagação e expansão, algo difícil de detectar em imagens BOLD.

Foi utilizada um pacote de *software* diferente do utilizado no Paciente A para a análise GLM para convergir com o trabalho realizado e pesquisa já feita para o paciente em causa, que serão sujeitos a publicação futura. Todas as regiões envolvidas na dinâmica epiléptica foram inseridas na matriz de conectividade efectiva.

Os resultados obtidos foram discutidos com o Dr. Alberto Leal e, através de uma análise cuidada, podemos assumir que a região Thal assume um papel preponderante como origem da actividade BOLD positiva e, presume-se, de toda a dinâmica epiléptica.

É possível também concluir que o RACi é o grande candidato a origem da actividade BOLD negativa, ligando-se também a todas as regiões activadas.

As duas regiões corticais activadas geram uma conectividade muito fraca com as regiões inactivadas recebendo, no entanto, fortes influências causais das mesmas.

Foi possível estabelecer uma forte concordância espacial entre a origem da actividade BOLD negativa nos resultados da presente dissertação com os dados de uma análise ICA (“*Independent Component Analysis*”) ao Paciente B. Em ambas, a região frontal RACi desempenha um papel fulcral na origem da dinâmica epiléptica.

A matriz de conectividade efectiva utilizando a canónica revelou-se, tal como no Paciente A, divergente e não totalmente concordante com os resultados obtidos na primeira matriz, muito por culpa das diferenças observadas nos tempos-para-pico das HRFs obtidas utilizando o PyHRF.

O trabalho presente nesta dissertação foi ainda submetido para o *workshop* WBME 2015, a realizar na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

## 5.2. Trabalho Futuro

Salientando os resultados obtidos nos dois casos de estudo, existem porém vários aspectos que podem merecer atenção em pesquisas futuras e que não foram abordados na presente dissertação:

- **Funcionalidades do PyHRF:** apenas foi extraído dos *outputs* do algoritmo JDE a HRF calculada para cada região, existindo outras funcionalidades não testadas tais como análises GLM e FIR (do inglês “*Finite Impulse Response*”), apenas citando algumas. Seria interessante utilizar o PyHRF como ferramenta para uma análise GLM comparando-a com outros pacotes de software disponíveis;
- **Interface gráfica para desconvolução:** o *script* utilizado para a desconvolução de Glover no MatLab poderia ser inserido numa interface gráfica onde fosse simplesmente necessário ao utilizador inserir como *inputs* o ficheiro BOLD, a região de interesse e a região definida como ruído. Utilizando tal interface gráfica, o processo seria bastante mais rápido;
- **Maior número de casos de estudo:** o aumento do número de pacientes estudados, estando já todo o processo agilizado, seria fulcral para perceber melhor o total funcionamento da metodologia e as respectivas di-

ferências resultantes da utilização do PyHRF numa análise de conectividade efectiva;

- **Conectividade efectiva:** foi apenas utilizado o regressor PDC para a presente dissertação, no entanto, a ferramenta GCTools apresenta um leque de opções para uma análise de conectividade efectiva bastante variado, onde se inclui GGC (*Geweke's Granger Causality*), gPDC (*generalized Partial Directed Coherence*) e análise de pares, o que poderia levar a mais conclusões sobre os pacientes em estudo.



## Bibliografia

1. Goldman, R.I., Stern, J.M., Engel, J., Cohen, M.S.: Acquiring simultaneous EEG and functional MRI. *Clinical Neurophysiology*. 111, 1974–1980 (2000).
2. PubMed, obtido, 3 de Julho de 2014, de, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
3. Salek-Haddadi, A., Merschhemke, M., Lemieux, L., Fish, D.R.: Simultaneous EEG-Correlated Ictal fMRI. *NeuroImage*. 16, 32–40 (2002).
4. Lazeyras, F., Blanke, O., Perrig, S., Zimine, I., Golay, X., Delavelle, J., Michel, C.M., De Tribolet, N., Villemure, J.G., Seeck, M.: EEG-triggered functional MRI in patients with pharmaco-resistant epilepsy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 12, 177–185 (2000).
5. Laufs, H.: A personalized history of EEG-fMRI integration. *NeuroImage*. 62, 1056–1067 (2012).
6. Stern, J.M.: Simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging applied to epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 8, 683–692 (2006).
7. Lemieux, L.: Electroencephalography-correlated functional MR imaging studies of epileptic activity. *Neuroimaging Clinics of North America*. 14, 487–506 (2004).
8. Al-Asmi, A., Bénar, C.G., Gross, D.W., Agha Khani, Y., Andermann, F., Pike, B., Dubeau, F., Gotman, J.: fMRI Activation in Continuous and Spike-triggered EEG-fMRI Studies of Epileptic Spikes. *Epilepsia*. 44, 1328–1339 (2003).
9. Patel, M.R., Blum, A., Pearlman, J.D., Yousuf, N., Ives, J.R., Saeteng, S., Schomer, D.L., Edelman, R.R.: Echo-planar functional MR imaging of

- epilepsy with concurrent EEG monitoring. *American Journal of Neuroradiology*. 20, 1916–1919 (1999).
10. Hamandi, K., Powell, H.W.R., Laufs, H., Symms, M.R., Barker, G.J., Parker, G.J.M., Lemieux, L., Duncan, J.S.: Combined EEG-fMRI and tractography to visualise propagation of epileptic activity. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 79, 594–597 (2008).
  11. Aghakhani, Y., Bagshaw, a. P., Bénar, C.G., Hawco, C., Andermann, F., Dubeau, F., Gotman, J.: fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 127, 1127–1144 (2004).
  12. Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.G., Aghakhani, Y., Andermann, F., Dubeau, F., Gotman, J.: Temporal and extratemporal BOLD responses to temporal lobe interictal spikes. *Epilepsia*. 47, 343–354 (2006).
  13. Bagshaw, A.P., Kobayashi, E., Dubeau, F., Pike, G.B., Gotman, J.: Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole localisation of interictal discharges in focal epilepsy. *NeuroImage*. 30, 417–425 (2006).
  14. Grouiller, F., Vercueil, L., Krainik, A., Segebarth, C., Kahane, P., David, O.: Characterization of the hemodynamic modes associated with interictal epileptic activity using a deformable model-based analysis of combined EEG and functional MRI recordings. *Human Brain Mapping*. 31, 1157–1173 (2010).
  15. Lemieux, L., Laufs, H., Carmichael, D., Paul, J.S., Walker, M.C., Duncan, J.S.: Noncanonical spike-related BOLD responses in focal epilepsy. *Human Brain Mapping*. 29, 329–345 (2008).
  16. Murta, T., Leal, A., Garrido, M.I., Figueiredo, P.: Dynamic Causal Modelling of epileptic seizure propagation pathways: A combined EEG-fMRI study. *NeuroImage*. 62, 1634–1642 (2012).
  17. Roebroeck, A., Formisano, E., Goebel, R.: The identification of interacting networks in the brain using fMRI: Model selection, causality and deconvolution. *NeuroImage*. 58, 296–302 (2011).
  18. Chen, H., Yang, Q., Liao, W., Gong, Q., Shen, S.: Evaluation of the effective connectivity of supplementary motor areas during motor imagery using Granger causality mapping. *NeuroImage*. 47, 1844–1853 (2009).
  19. Liao, W., Ding, J., Marinazzo, D., Xu, Q., Wang, Z., Yuan, C., Zhang, Z., Lu, G., Chen, H.: Small-world directed networks in the human brain: Multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI. *NeuroImage*. 54, 2683–2694 (2011).

20. Tana, M.G., Bianchi, A.M., Sclocco, R., Franchin, T., Cerutti, S., Leal, A.: Parcel-based connectivity analysis of fMRI data for the study of epileptic seizure propagation. *Brain Topography*. 25, 345–361 (2012).
21. Vincent, T., Badillo, S., Risser, L., Chaari, L., Bakhous, C., Forbes, F., Ciuciu, P.: Flexible multivariate hemodynamics fMRI data analyses and simulations with PyHRF. *Frontiers in Neuroscience*. 8, 67 (2014).
22. Duncan, J.S., Sander, J.W., Sisodiya, S.M., Walker, M.C.: Adult epilepsy. *Lancet*. 367, 1087–1100 (2006).
23. Fisher, R.S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J.: Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 46, 470–472 (2005).
24. International League Against Epilepsy - ILAE, obtido, 18 de Novembro de 2014, de, <http://www.ilae.org/>.
25. Iwatani, Y., Kagitani-Shimono, K., Tominaga, K., Okinaga, T., Kishima, H., Kato, A., Nagai, T., Ozono, K.: Ictal high-frequency oscillations on scalp EEG recordings in symptomatic West syndrome. *Epilepsy Research*. 102, 60–70 (2012).
26. Haginoya, K., Kon, K., Tanaka, S., Munakata, M., Kato, R., Nagai, M., Yokoyama, H., Maruoka, S., Yamazaki, T., Inuma, K.: The origin of hypsarrhythmia and tonic spasms in West syndrome: Evidence from a case of porencephaly and hydrocephalus with focal hypsarrhythmia. *Brain and Development*. 21, 129–131 (1999).
27. Overby, P.J., Kossoff, E.H.: Treatment of infantile spasms. *Current Treatment Options in Neurology*. 8, 457–464 (2006).
28. Shields, W.D.: Infantile Spasms: Little Seizures, BIG Consequences. *Epilepsy Currents*. 6, 63–69 (2006).
29. Mulert, C., Lemieux, L.: EEG-fMRI; Physiological Basis, Technique, and Applications. Springer, Berlin (2009).
30. Quintão, C.: Apontamentos Electrofisiologia, (2013).
31. Ritter, P., Villringer, A.: Simultaneous EEG-fMRI. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 30, 823–838 (2006).
32. Krakow, K., Woermann, F.G., Symms, M.R., Allen, P.J., Lemieux, L., Barker, G.J., Duncan, J.S., Fish, D.R.: EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain: a journal of neurology*. 122 ( Pt 9, 1679–1688 (1999).

33. Worsley, K.J.: Functional {MRI}: An Introduction to Methods. Oxford University Press, New York (2001).
34. Rooney, W.: MRI: From Picture to Proton,. Cambridge University Press, New York (2003).
35. Ogawa, S.: Finding the BOLD effect in brain images. *NeuroImage*. 62, 608–609 (2012).
36. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, a R., Tank, D.W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87, 9868–9872 (1990).
37. Buxton, R.B.: Introduction to functional magnetic resonance imaging. Cambridge (2009).
38. Buxton, R.B.: Dynamic models of BOLD contrast. *NeuroImage*. 62, 953–961 (2012).
39. Buxton, R.B., Uludağ, K., Dubowitz, D.J., Liu, T.T.: Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage*. 23, S220–33 (2004).
40. Woolrich, M.W., Ripley, B.D., Brady, M., Smith, S.M.: Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *NeuroImage*. 14, 1370–1386 (2001).
41. FIL        Methods        group:        SPM8,        obtido,        de,  
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>.
42. Jenkinson, M., Beckmann, C.F., Behrens, T.E.J., Woolrich, M.W., Smith, S.M.: Fsl. *NeuroImage*. 62, 782–790 (2012).
43. Gotman, J., Kobayashi, E., Bagshaw, A.P., Bénar, C.G., Dubeau, F.: Combining EEG and fMRI: A multimodal tool for epilepsy research. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 23, 906–920 (2006).
44. Badillo, S., Vincent, T., Ciuciu, P.: Group-level impacts of within- and between-subject hemodynamic variability in fMRI. *NeuroImage*. 82, 433–448 (2013).
45. Handwerker, D. a., Ollinger, J.M., D’Esposito, M.: Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses. *NeuroImage*. 21, 1639–1651 (2004).
46. Penny, W., Friston, K., Ashburner, J., Kiebel, S., Nichols, T.: Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images: The Analysis of Functional Brain Images. Elsevier, United Kingdom (2006).



47. Jacobs, J., LeVan, P., Moeller, F., Boor, R., Stephani, U., Gotman, J., Siniatchkin, M.: Hemodynamic changes preceding the interictal EEG spike in patients with focal epilepsy investigated using simultaneous EEG-fMRI. *NeuroImage*. 45, 1220–1231 (2009).
48. Glover, G.H.: Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *NeuroImage*. 9, 416–429 (1999).
49. Wu, G.-R., Liao, W., Stramaglia, S., Ding, J.-R., Chen, H., Marinazzo, D.: A blind deconvolution approach to recover effective connectivity brain networks from resting state fMRI data. *Medical image analysis*. 17, 365–74 (2013).
50. David, O., Guillemain, I., Saillet, S., Reyt, S., Deransart, C., Segebarth, C., Depaulis, A.: Identifying neural drivers with functional MRI: an electrophysiological validation. *PLoS biology*. 6, 2683–2697 (2008).
51. Marrelec, G., Bellec, P., Benali, H.: Exploring large-scale brain networks in functional MRI. *Journal of Physiology Paris*. 100, 171–181 (2006).
52. Tana, M.G., Sclocco, R., Bianchi, A.M.: GMAC: A Matlab toolbox for spectral Granger causality analysis of fMRI data. *Computers in Biology and Medicine*. 42, 943–956 (2012).
53. Lemieux, L., Daunizeau, J., Walker, M.C.: Concepts of connectivity and human epileptic activity. *Frontiers in systems neuroscience*. 5, 12 (2011).
54. Kamiński, M., Ding, M., Truccolo, W. a., Bressler, S.L.: Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biological Cybernetics*. 85, 145–157 (2001).
55. Wen, X., Rangarajan, G., Ding, M.: Is Granger Causality a Viable Technique for Analyzing fMRI Data? *PLoS ONE*. 8, e67428 (2013).
56. Baccalá, L. a, Sameshima, K.: Partial directed coherence: a new concept in neural structure determination. *Biological cybernetics*. 84, 463–474 (2001).
57. Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur, obtido, 10 de Janeiro de 2015, de, <http://lnao.lixium.fr/spip.php?page=sommaire-actu>.
58. Modélisation et inférence de systèmes aléatoires complexes et structurés, obtido, 10 de Janeiro de 2015, de, <http://mistis.inrialpes.fr/>.
59. Van Der Walt, S., Colbert, S.C., Varoquaux, G.: The NumPy array: A structure for efficient numerical computation. *Computing in Science and Engineering*. 13, 22–30 (2011).
60. Jones, E. Oliphant, E. Peterson, P.: SciPy: Open Source Scientific Tools for Python, obtido, 13 de Janeiro de 2015, de, <http://www.scipy.org/>.

61. Hunter, J.D.: Matplotlib: A 2D Graphics Environment, Computing in Science & Engineering, obtido, 13 de Janeiro de 2015, de, <http://matplotlib.org/>.
62. Brett, M., Hanke, M., Gerhard, S.: NiBabel, obtido, 13 de Janeiro de 2015, de, <http://nipy.org/nibabel/>.
63. Neumann, J., Lohmann, G.: Bayesian second-level analysis of functional magnetic resonance images. *NeuroImage*. 20, 1346–1355 (2003).
64. Aguirre, G.K., Zarahn, E., D'esposito, M.: The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *NeuroImage*. 8, 360–369 (1998).
65. Fsl: FMRIB Software Library, obtido, 25 de Setembro de 2014, de, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>.
66. Makni, S., Idier, J., Vincent, T., Thirion, B., Dehaene-Lambertz, G., Ciuciu, P.: A fully Bayesian approach to the parcel-based detection-estimation of brain activity in fMRI. *NeuroImage*. 41, 941–969 (2008).
67. Vincent, T., Risser, L., Ciuciu, P.: Spatially adaptive mixture modeling for analysis of fMRI time series. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 29, 1059–1074 (2010).
68. Vincent, T., Badillo, S., Risser, L., Chaari, L., Bakhous, C., Forbes, F., Ciuciu, P.: PyHRF, obtido, 27 de Novembro de 2014, de, <http://pyhrf.org/index.html>.
69. Ubuntu, obtido, 10 de Janeiro de 2015, de, <http://www.ubuntu.com/>.
70. Oracle: VirtualBox, obtido, 10 de Janeiro de 2015, de, <https://www.virtualbox.org/wiki/Downloads>.
71. World Wide Web Consortium (W3C): XML, obtido, 11 de Janeiro de 2015, de, <http://www.w3.org/TR/REC-xml/>.
72. The MathWorks Inc.: MATLAB (R2012a), obtido, 21 de Janeiro de 2015, de, <http://www.mathworks.com/products/matlab/>.
73. Aubert-Broche, B., Griffin, M., Pike, G.B., Evans, A.C., Collins, D.L.: Twenty new digital brain phantoms for creation of validation image data bases. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 25, 1410–1416 (2006).
74. Aubert-Broche, B., Evans, A.C., Collins, L.: A new improved version of the realistic digital brain phantom. *NeuroImage*. 32, 138–145 (2006).
75. Welvaert, M., Rosseel, Y.: On the definition of signal-to-noise ratio and contrast-to-noise ratio for FMRI data. *PloS one*. 8, e77089 (2013).

76. Rodrigues, J., Andrade, A.: Lag-based effective connectivity applied to fMRI: A simulation study highlighting dependence on experimental parameters and formulation. *NeuroImage*. 89, 358–377 (2014).
77. Delorme, A., Makeig, S.: EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*. 134, 9–21 (2004).
78. Neuroscan: Scan 4.3, obtido, 1 de Março de 2015, de, <http://www.advancedmedicalequipment.com/scan4.3.html>.
79. Collins, D., Holmes, C., Peters, T., Evans, a: Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Hum Brain Mapp*. 208, 190–208 (1995).
80. Jenkinson, M., Bannister, P., Brady, M., Smith, S.: Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *NeuroImage*. 17, 825–841 (2002).
81. Arichi, T., Fagiolo, G., Varela, M., Melendez-Calderon, A., Allievi, A., Merchant, N., Tusor, N., Counsell, S.J., Burdet, E., Beckmann, C.F., Edwards, a. D.: Development of BOLD signal hemodynamic responses in the human brain. *NeuroImage*. 63, 663–673 (2012).
82. Meeren, H.K.M., Pijn, J.P.M., Van Luijcklaar, E.L.J.M., Coenen, A.M.L., Lopes da Silva, F.H.: Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 22, 1480–1495 (2002).
83. Moeller, F., Levan, P., Muhle, H., Stephani, U., Dubeau, F., Siniatchkin, M., Gotman, J.: Absence seizures: Individual patterns revealed by EEG-fMRI. *Epilepsia*. 51, 2000–2010 (2010).